

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

ISSN 2079-9667

2015, № 6

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

П.О. Богомолов,
А.О. Буеверов (зам. главного редактора),
А.В. Калинин,
Ю.А. Кучерявый,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
Е.А. Федосьина (ответственный секретарь),
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:

Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3000 экз.

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата наук
Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>
Переписка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя
Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2015

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый</i> MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы ...	3
<i>В.Е. Назаров, Е.А. Воскресенская, Г.Я. Ценева, Г.И. Кокорина, Е.А. Богумильчик</i> Иерсиниозы — новые «терапевтические» инфекции в гастроэнтерологической практике?	10
<i>В.Д. Пасечников, Л.Н. Коробейникова, И.Л. Литвиненко</i> Эффективность эрадикации <i>H. pylori</i> при использовании высоких доз ингибиторов протонной помпы	19
<i>Е.А. Агеева, С.А. Алексеенко</i> Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипергаммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии	24
<i>П.О. Богомолов, А.О. Буеверов, М.В. Мациевич, О.С. Кузьмина, Н.В. Воронкова, К.Ю. Кокина, Е.В. Федосова, Ю.Ю. Гумерова, Е.Н. Черенкова, В.Д. Безносенко, Т.О. Хруленко</i> Результаты скринингового обследования населения Московской области на антитела к вирусу гепатита С с помощью орального экспресс-теста.....	27
<i>Т.С. Оганесян, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Ю. Гончаренко</i> Функциональные расстройства билиарного тракта в клинической практике: результаты Российского эпидемиологического исследования	31
<i>Н.Ю. Стукова, Е.А. Краснякова, С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый, Е.А. Маевская, И.В. Маев</i> Применение ультразвуковой эластографии для оценки риска развития осложнений цирроза печени.....	39
<i>Г.Н. Кирпичева, О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, Е.А. Садомова</i> Клинический случай болезни Вильсона–Коновалова у пациентки молодого возраста	48
<i>Г.М. Дубровина, А.И. Колотилина, О.К. Ботвиньев</i> Особенности поражения пищевода у детей с синдромом Жильбера.....	52
Школа клинициста	56
Перечень статей, опубликованных в 2015 г.....	57
Список авторов.....	58

Scientific
and practical
journal
for clinicians

ISSN 2079-9667

2015, No 6

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Production Manager

G.G. Piskunov

Editorial Board:

P.O. Bogomolov,
A.O. Buyeverov (deputy editor-in-chief),
A.V. Kalinin,
Yu.A. Kucheryavy,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
E.A. Fedosina (secretary-editor),
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:

Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:

Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:

bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy</i> MALT-lymphoma of the stomach: state-of-the-art	3
<i>V.E. Nazarov, E.A. Voskresenskaya, G.Ya. Tseneva, G.I. Kokorina, E.A. Bogumilchik</i> Yersinioses — new «therapeutic» infections in gastroenterological practice?.....	10
<i>V.D. Pasechnikov, L.N. Korobeynikova, I.L. Litvinenko</i> Efficacy of high doses of proton pump inhibitors at <i>H. pylori</i> eradication.....	19
<i>Ye.A. Ageyeva, S.A. Alekseyenko</i> Application of the oral «L-ornithine-L-aspartate» at hyperammonemia at chronic liver diseases at precirrhotic stage.....	24
<i>P.O. Bogomolov, A.O. Buyeverov, M.V. Matsievich, O.S. Kuzmina, N.V. Voronkova, K.Yu. Kokina, Ye.V. Fedosova, Yu.Yu. Gumerova, Ye.N. Cherenkova, V.D. Beznosenko, T.O. Khrulenko</i> Results of Moscow region population screening for anti-HCV antibodies by oral express-test.....	27
<i>T.S. Oganesyanyan, I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, A.Yu. Goncharenko</i> Functional disorders of biliary tract in clinical practice: results of the Russian epidemiologic study	31
<i>N.Yu. Stukova, Ye.A. Krasnyakova, S.V. Morozov, Yu.A. Kucheryavy, Ye.A. Mayevskaya, I.V. Mayev</i> Liver ultrasound elastography for estimation of liver cirrhosis complications risk.....	39
<i>G.N. Kirpicheva, O.A. Rubanenko, O.V. Fatenkov, E .A. Sadomova</i> Wilson disease in young patient (case report)	48
<i>G.M. Dubrovina, A.I. Kolotilina, O.K. Botvin'yev</i> Features of esophageal lesions in children with Gilbert's syndrome.....	52
Tutorial for clinician.....	56
List of articles published in 2015	57
List of authors.....	58

MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы

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

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних
болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Андреев Дмитрий Николаевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

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

Цель обзора. Представить современные взгляды на этиопатогенез, диагностику и лечение экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, ассоциированной с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT-лимфомы).

Основные положения. В структуре злокачественных новообразований желудка MALT-лимфома занимает до 6%. На настоящий момент инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается как основной каузативный агент, приводящий к развитию MALT-лимфомы желудка. Среди генетических альтераций, ассоциированных со злокачественной трансформацией В-клеток, выделяют четыре основных хромосомных транслокации: t(11;18)(q21; q21)/API2-MALT1, t(1;14)(p22; q32)/BCL10-IGH, t(14;18)(q32; q21)/IGH-MALT1, t(3;14)(p13; q32)/FOXP1-IGH. Ввиду неспецифичности клинической картины, диагностика MALT-лимфомы желудка базируется на данных эндоскопического исследования желудка и гистологическом исследовании полученного при этом биопсийного материала. Иммуногистохимически MALT-лимфомы желудка, как правило, представлены CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, CD43⁺-, циклин D1⁻ клетками. На настоящий момент терапией первой линии при всех MALT-лимфомах желудка является эрадикация инфекции *H. pylori*. Данная тактика обеспечивает высокий (до 90%) уровень ремиссии опухоли у пациентов на ранних стадиях заболевания (I и II₁ стадии по классификации Лугано). Лучевая терапия является предпочтительным методом лечения пациентов на поздних стадиях болезни, а также для больных с резистентностью к антигеликобактерной терапии.

Заключение. В настоящее время MALT-лимфома желудка рассматривается как *H. pylori*-ассоциированная патология, что определяет основной вектор терапии данного заболевания.

Ключевые слова: MALT-лимфома, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

MALT-lymphoma of the stomach: state-of-the-art

I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy

The aim of review. To present modern sights on etiopathogenesis, diagnostics and treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma, associated with mucosa lymphoid tissue (MALT-lymphoma).

Summary. In the spectrum of stomach malignant neoplasms MALT-lymphoma occupies up to 6%. For the present time infection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is considered as the basic causative agent resulting in stomach MALT-lymphoma development. Among genetic alterations associated with malignant transformation of B-cells, four main chromosomal translocations are defined: t(11; 18) (q21; q21)/API2-MALT1, t(1; 14) (p22; q32)/BCL10-IGH, t(14; 18) (q32; q21)/IGH-MALT1, t(3; 14) (p13; q32)/FOXP1-IGH. Due to lack of specificity of clinical presentation diagnostics of stomach MALT-lymphoma is based on data of stomach endoscopy and histological investigation of biopsy specimens. According to immunohistochemistry MALT-lymphomas of the stomach, as a rule, are presented by CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻,

CD43[±] and cyclin D1 cells. For the present moment *H. pylori* eradication is the first line treatment at all stomach MALT-lymphomas. This approach provides high level (up to 90%) of tumor remission at patients on early stage of disease (Lugano stages I and II 1). Radiation therapy is preferable treatment method for late stages of disease, and for antihelicobacter therapy resistant cases.

Conclusion. Nowadays MALT-lymphoma of the stomach is regarded to be *H. pylori*-associated disease that determines the main treatment vector.

Key words: MALT-lymphoma, *Helicobacter pylori*, eradication.

Введение

Согласно современным представлениям, экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистых оболочек (ЛТСО), MALT-лимфома, представляет собой индолентную неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеток маргинальной зоны ЛТСО [1, 2]. MALT-лимфома поражает различные экстранодальные органы и системы, в число которых входит желудочно-кишечный тракт, легкие, слюнные железы, щитовидная железа, придатки глаз, печень и кожа [3]. При этом желудок является наиболее частым местом формирования данного типа лимфомы [2, 4]. С позиций современной медицины MALT-лимфома желудка рассматривается как заболевание, ассоциированное с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), что обуславливает широкий практический и научный интерес гастроэнтерологического сообщества к данной проблеме [4, 5].

Эпидемиология

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости MALT-лимфомой желудка, однако при этом данная патология остается достаточно редкой во всем мире [2]. В структуре злокачественных новообразований желудка MALT-лимфома занимает 1–6% [1, 6]. На долю MALT-лимфомы желудка приходится 4–9% всех неходжкинских лимфом и 40–50% всех первичных лимфом желудка [1, 7, 8].

MALT-лимфома желудка характеризуется зависимостью между уровнем инфицированности

H. pylori в регионе и показателем заболеваемости данной патологией [2, 6]. Средние показатели заболеваемости в мире у *H. pylori*-инфицированных лиц составляет около 1 случая на 30 000–80 000 населения [9]. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 60 лет. Гендерное соотношение больных не имеет различий, однако в некоторых работах отмечается небольшое преобладание женщин [2].

Этиология и патогенез

Инфекция *H. pylori*. На настоящий момент инфекция *H. pylori* рассматривается как основной каузативный агент, приводящий к развитию MALT-лимфомы желудка [5, 10]. Связь *H. pylori* с MALT-лимфомой желудка была впервые предположена в 1991 г. после идентификации данного микроорганизма у преобладающего количества пациентов с лимфомой [11]. Эта ассоциация была подтверждена последующими эпидемиологическими и гистопатологическими исследованиями [12, 13]. Действительно, приблизительно 90% пациентов с MALT-лимфомой желудка инфицированы *H. pylori* и примерно в 70% случаев отмечается регрессия опухоли при проведении эрадикации микроорганизма [5, 10, 14].

В норме слизистая оболочка желудка не содержит лимфоидной ткани. Однако длительная персистенция *H. pylori*, ассоциированная с перманентной антигенной стимуляцией, приводит к клональной экспансии В-клеток с формированием ЛТСО [2, 15, 16]. Лабораторные исследования показали, что ткань MALT-лимфомы желудка содержит

H. pylori-специфичные Т-клетки, которые поддерживают пролиферацию неопластических В-клеток [10, 17, 18]. Помимо этого недавние исследования продемонстрировали, что MALT-лимфома желудка экспрессирует высокие уровни лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL) [19]. Данный цитокин играет ключевую роль в пролиферации и процессе выживания В-клеток [20]. APRIL продуцируется макрофагами, инфильтрирующими ткань MALT-лимфомы и расположенными в непосредственной близости от неопластических В-клеток. Следует отметить, что продукция APRIL макрофагами индуцируется как *H. pylori*, так и *H. pylori*-специфичными Т-клетками. При этом эрадикация микроорганизма приводит к существенному снижению APRIL-продуцирующих макрофагов в слизистой [19].

Генетические альтерации.

К настоящему времени сформирована существенная доказательная база, свидетельствующая об ассоциации MALT-лимфомы желудка с рядом генетических альтераций, приводящих к злокачественной трансформации В-клеток [2, 5, 21, 22]. Считается, что на фоне хронического воспаления слизистой оболочки желудка, ассоциированного с *H. pylori*, происходит локальная активация нейтрофилов, продуцирующих реактивные формы кислорода. Данные генотоксины индуцируют повреждение ДНК с возникновением ряда мутаций [23].

Среди генетических альтераций, ассоциированных с MALT-лимфомами желудка, выделяют четыре **основные хромосомные транслокации** [2, 21, 23]:

– t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1*,
– t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH*,

–t(14;18)(q32;q21)/*IGH-MALT1*,
–t(3;14)(p13;q32)/*FOXP1-IGH*.

Патогенетической результирующей этих транслокаций является гиперактивация ядерного фактора κB (NF- κB) и его сигнальных путей, приводящая к повышению экспрессии ряда генов (*TLR6*, *BCL2*, *CCR2* и др.), отвечающих за пролиферацию и супрессию апоптоза В-клеток [24, 25, 26].

Транслокация t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1* является наиболее известной и изученной альтерацией, связанной с MALT-лимфомами, и выявляется примерно в 1/3 всех случаев [27]. Более того, нередко она является единственным цитогенетическим дефектом при MALT-лимфомах [2]. В основе данного дефекта лежит реципрокное слияние *API2* и *MALT1* с кодированием дефектного гибридного белка API2-MALT1, способного активировать NF- κB [23, 26]. Клиническое значение транслокации t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1* определяется неэффективностью эрадикационной терапии в плане обратного развития лимфомы, а также частым отсутствием *H. pylori* у пациентов с данным генетическим дефектом [28].

Примерно в 5% случаев MALT-лимфом желудка выявляется транслокация t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH* [21]. В ее основе лежит релокация гена *BCL10* из хромосомы 1 в 14, инициирующая гиперэкспрессию белка BCL10, и как следствие — повышенную активацию NF- κB [2, 23]. Как правило, транслокация t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH* ассоциирована с поздней стадией заболевания и неблагоприятным прогнозом, а также плохим ответом опухоли на проводимую антигеликобактерную терапию [2, 23].

Реже при MALT лимфомах желудка выявляется транслокация t(14;18)(q32;q21)/*IGH-MALT1*, характеризующаяся гиперэкспрессией *MALT1* с последующей повышенной активацией NF- κB [23, 29]. Данный дефект в большинстве случаев ассоциирован с другими трансло-

кациями и несет повышенный злокачественный потенциал [2].

Транслокация t(3;14)(p13;q32)/*FOXP1-IGH*, приводящая к повышенной экспрессии FOXP1, также выявляется редко при MALT-лимфомах желудка [2, 30]. Точная онкогенная функция химерного белка FOXP1-IGH продолжает изучаться. В клинико-прогностическом плане данная транслокация ассоциирована с прогрессирующим паттерном заболевания и неблагоприятным прогнозом [30, 31].

Аутоиммунные заболевания. Известно, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями имеют более высокий риск развития неходжкинских лимфом, в том числе и MALT-лимфомы [23]. Аутореактивные В-клетки способны инфильтрировать здоровые органы, формируя организованную лимфоидную ткань, подобную ЛТСО. Характерными примерами аутоиммунных заболеваний, имеющих тенденцию осложняться лимфомами, являются синдром Шегрена и тиреоидит Хашимото [23, 32].

Различные инфекционные агенты. Помимо *H. pylori* на роль каузативных факторов в запуске патогенетического каскада при MALT-лимфомах рассматриваются и другие инфекционные агенты. В частности, это бактерии, такие как *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* и *Chlamydia psittaci*, а также вирус гепатита С, которые обладают онкогенным потенциалом [23]. Данные патогены обнаруживались в гистологическом материале, однако доказательная база этих находок пока мала [33]. Помимо этого MALT-лимфома желудка также наблюдалась у пациента с инфекцией *Helicobacter heilmannii*, с ее последующим разрешением после эрадикации микроорганизма [34].

Клиническая картина

Клинические проявления MALT-лимфомы желудка крайне неспецифичны, что нередко ослож-

няет задачу клинициста по верификации диагноза, особенно на ранних стадиях [2]. Длительное время клиническое течение заболевания может иметь полностью асимптоматический характер [6, 23].

Наиболее распространенными симптомами MALT-лимфомы желудка являются признаки диспепсии и боль в эпигастриальной области. Другие, менее распространенные симптомы, включают анорексию, снижение массы тела, тошноту и/или рвоту, быстрое насыщение [1, 10, 35]. Развитие желудочно-кишечных кровотечений на фоне MALT-лимфом желудка происходит нечасто. Отдельно следует отметить, что симптомы «тревоги» (анемия, мелена, персистирующая рвота и др.) выявляются в 42,1% случаев [36]. Симптомы, характерные для большинства лимфопролиферативных заболеваний (лихорадка, ночное потоотделение, снижение массы тела) встречаются редко [2, 37].

Диагностика

Ввиду неспецифичности клинической картины диагностика MALT-лимфомы желудка базируется на данных эндоскопического исследования желудка и гистологическом исследовании [2, 3, 6].

Важно отметить, что лабораторные маркеры лимфопролиферативных заболеваний, такие как *лактатдегидрогеназа* (ЛДГ) и β -2-микроглобулин, в преобладающем большинстве случаев MALT-лимфом желудка находятся в пределах нормы [38].

При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) у пациентов с MALT-лимфомами желудка обычно выявляется эритема, эрозии и/или язвенные дефекты слизистой оболочки (рис. 1). Характерна диффузная поверхностная инфильтрация [2, 39]. Наиболее распространенными участками вовлечения желудка являются привратник, свод и зона кардии [39, 40]. Стандартизированные макроскопические классификации для лимфом желудка не регламенти-

рованы. В западных странах все В-клеточные лимфомы желудка эндоскопически классифицируют на язвенные (34–69%), опухолевидные/полиповидные (26–35%), диффузно-инфильтрирующие (15–40%) и другие типы [39, 41, 42].

Диагноз MALT-лимфомы желудка должен базироваться на гистопатологических критериях в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения [1, 6, 43]. Биопсия должна быть проведена из всех аномальных участков визуализируемой слизистой и случайным образом из визуально неизменных зон желудка, а также двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеального соединения, ввиду того, что заболевание нередко носит мультифокальный характер [2, 40].

При гистологическом исследовании опухоль представлена плотным инфильтратом из малых и средних centrocytopodobных клеток с неправильной формой ядра, окружающих реактивные фолликулы со светлыми центрами и интрафолликулярным или маргинальным паттерном роста [1, 2, 23, 43]. В ряде случаев centrocytopodobные клетки могут формировать зоны диффузного паттерна роста. Характерным гистологическим признаком MALT-лимфомы желудка является лимфоэпителиальное поражение — инфильтрации эпителия желез опухолевыми клетками с разрушением базальной мембраны [5, 43].

Иммуногистохимически MALT-лимфомы желудка, как правило, представлены клетками CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, CD43^{+/-}, циклин D1⁻ [1, 2, 6]. В сложных случаях при преобладании диффузного паттерна роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD44⁺ и CD38⁻ [6].

Цитогенетические анализы с использованием полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и/или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для идентификации t(11;18)(q21; q21)/

API2-MALT1 или других хромосомных транслокаций полезны для подтверждения диагноза, а также для предиктивной оценки успешности антигеликобактерной терапии [5, 23].

Стадирование

Грамотное стадирование MALT-лимфомы желудка имеет определяющее значение в контексте выбора оптимального метода лечения и прогностической оценки заболевания [3, 6]. На настоящий момент разработано несколько систем стадирования лимфом, которые предполагают углубленное обследование каждого пациента. Так, для определения стадии заболевания в дополнение к ЭГДС рекомендуются: физикальное обследование (периферические лимфатические узлы и кольцо Пирогова–Вальдейера), полные гематологические и биохимические исследования (в том числе ЛДГ и β 2-микроглобулин), компьютерная томография брюшной полости и таза, а также эндоскопическая ультрасонография [1, 43].

В консенсусе *Европейской группы по изучению лимфом желудочно-кишечного тракта* (EGILS, 2011) для классификации стадий MALT-лимфом желудка была рекомендована система Ann Arbor с ее модификациями Musschoff и Radaszkiewicz [43]. Тем не менее, до настоящего времени наиболее широко применяемой классификацией стадирования MALT-лимфом желудка остается система Лугано (1994), которой придерживается большинство крупных клинических центров [44]. Соотношение стадий классификации Лугано, Ann Arbor и TNM приведено в табл. 1.

Лечение

На настоящий момент терапией первой линии при всех MALT-лимфомах желудка является эрадикация *H. pylori* [2, 3, 4, 6, 23]. У пациентов с I/II₁ стадиями болезни ремиссия после проведения эрадикации *H. pylori* наблюдается в 50–90% случаев [10, 14, 45]. В систематическом обзоре 32 исследований, которые включили 1408 пациентов с MALT-лимфомой

Таблица 1. Системы стадирования MALT-лимфом желудка [43, 44]

Стадия по системе Лугано		Стадия по Ann Arbor	Стадия по системе TNM
Стадия I	Поражение ограничено желудочно-кишечным трактом		
	I — слизистая, подслизистая	IE	T1 N0 M0
	I — мышечный слой, сероза	IE	T2 N0 M0
IE		T3 N0 M0	
Стадия II	Распространение на брюшную полость		
	II ₁ — вовлечение ближайших локальных лимфатических узлов	IIIE	T1–3 N1 M0
	II ₂ — вовлечение отдаленных регионарных лимфатических узлов	IIIE	T1–3 N2 M0
Стадия IIIE	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IIIE	T4 N0 M0
Стадия IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных лимфатических узлов	IIIE	T1–4 N3 M0
		IV	T1–4 N0–3 M1

Таблица 2. Тактика лечения больных с MALT-лимфомой желудка (по [2] с изменениями и дополнениями)

Стадия по системе Лугано	Лечение
I с вовлечением слизистой и подслизистой	Эрадикация <i>H. pylori</i>
I с вовлечением мышечного слоя и серозы, II ₁ , II ₂ , II _E	В настоящее время оптимальная тактика лечения неизвестна. Эрадикация <i>H. pylori</i> + лучевая терапия. При неэффективности — рассмотреть целесообразность проведения химиотерапии и/или хирургического лечения
IV	Химиотерапия + эрадикация <i>H. pylori</i> . Локальная лучевая терапия и/или хирургическое лечение могут быть показаны в отдельных случаях. При рецидиве болезни — рассмотреть возможность проведения иммунотерапии с назначением ритуксимаба

желудка, показатель ремиссии после эрадикации *H. pylori* составил 77,5% [45]. При морфологически доказанной регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 мес рекомендуется дальнейшее динамическое наблюдение [6].

Примерно 25% пациентов не отвечают на антигеликобактерную терапию [2, 10]. Одной из распространенных причин данного явления считается наличие транслокации t(11;18)(q21; q21)/API2-MALT1. В одном исследовании 67% больных, не ответивших на эрадикационную терапию, имели данную генетическую альтерацию [28]. Отсутствие ответа на антигеликобактерную терапию также наблюдается у пациентов с транслокацией t(1;14)(p22; q32)/BCL10-IGH [2].

Другой нередкой причиной резистентности к антигеликобактерной терапии является поздняя стадия болезни. Действительно, эффективность эрадикации *H. pylori* в рамках терапии MALT-лимфом желудка снижается в зависимости от прогрессии стадии заболевания [45, 46]. С другой стороны, недавний документированный клинический случай описывает полную ремиссию *H. pylori*-ассоциированной MALT-лимфомы желудка IV стадии, достигнутую исключительно при помощи антигеликобактерной терапии [47].

В контексте неэффективности антигеликобактерной терапии

нельзя не упомянуть и драматический рост количества резистентных штаммов *H. pylori* в популяции. В связи с этим выбор схемы эрадикационной терапии должен основываться на федеральных или региональных данных об антибиотикорезистентности штаммов [48, 49].

Инициальное лечение с применением антигеликобактерной терапии может быть целесообразно и у *H. pylori*-негативных пациентов [43, 50]. Недавний систематический обзор, включивший результаты 11 исследований (110 пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы желудка), показал, что эрадикационная терапия привела к полной регрессии опухоли у 17 (15,5%; 95% ДИ 8,7–22,2) пациентов, хотя инфекция *H. pylori* изначально была исключена по результатам минимум трех различных диагностических тестов [51]. В качестве возможного объяснения такого феномена можно предположить вероятность ложноотрицательных результатов тестов на *H. pylori* у ряда пациентов, а также что антибиотикотерапия может воздействовать и на другие бактерии, потенциально участвующие в генезе MALT-лимфомы желудка [46, 51].

Пациенты с заболеванием более поздних стадий, которые инфицированы *H. pylori*, также должны получать антигеликобактерную терапию, однако в данном

случае антибиотикотерапии, как правило, недостаточно для достижения ремиссии (табл. 2) [2, 10, 23]. В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального метода лечения этой категории больных. Предлагаются различные методы, включая хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию, а также иммунотерапию.

Хирургическое лечение в объеме полной гастрэктомии обеспечивает излечение 80% пациентов с II_E стадией заболевания, однако этот метод существенно снижает качество жизни пациентов [52, 53].

Лучевая терапия пораженной зоны (суммарная очаговая доза 30–40 Гр в течение 4 недель с облучением перигастральных лимфатических узлов) демонстрирует обнадеживающие результаты с полной ремиссией от 90% до 100% и последующим показателем 5-летней безрецидивной выживаемости около 80% [54–56]. Лучевая терапия обычно хорошо переносится пациентами и не влияет на функцию желудка. Этот метод является предпочтительным при лечении пациентов с заболеванием на поздних стадиях, а также для больных с резистентностью к антигеликобактерной терапии [46, 56, 57].

Перспективы *иммунотерапии* с применением ритуксимаба (анти-CD20 моноклональных антител) продолжают активно изучаться. К настоящему времени препарат показал свою эффективность при



Рис. 1. Эндоскопическое изображение MALT-лимфомы желудка: поверхностное поражение слизистой оболочки с многочисленными эрозиями и небольшими язвенными дефектами [5]

лечении больных с резистентными формами MALT-лимфом, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с цитостатиками [58, 59].

Заключение

Таким образом, за последние десятилетия произошел существенный скачок в понимании

патогенетического базиса MALT-лимфом желудка. Идентификация инфекции *H. pylori* в качестве основного каузативного агента рассматриваемой патологии позволила существенно пересмотреть стратегию лечения данной категории пациентов. Тем не менее, до сих пор отсутствует существенная доказательная база

по выбору оптимального метода лечения пациентов с поздними стадиями данного злокачественного заболевания. В связи с этим чрезвычайно, важным остается вопрос диагностики MALT-лимфом желудка на ранних стадиях, что позволит улучшить результаты лечения больных с этой патологией.

Литература

1. Isaacson P.G., Chott A., Nakamura S., Muller-Hermelink H.K., Harris N.L., Swerdlow S.H. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W., editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 214-17.
2. Li H.C., Collins R.H. Jr. Gastrointestinal Lymphomas. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 9th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier, 2010.
3. Zucca E., Bertoni F., Roggero E., Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood 2000; 96:410-19.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. Тер арх 2014; 3:94-99.
5. Nakamura S., Matsumoto T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: recent progress in pathogenesis and management. World J Gastroenterol. 2013; 19(45):8181-7.
6. Nakamura S., Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment. Digestion 2013; 87:182-8.
7. Amer M.H., el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. Gastroenterology 1994; 106:846-58.
8. Yoshino T., Miyake K., Ichimura K., Mannami T., Ohara N., Hamazaki S., Akagi T. Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. Am J Surg Pathol 2000; 24:688-93.
9. Zaki M., Schubert M.L. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. Gastroenterology 1995; 108:610-12.
10. Park J.B., Koo J.S. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. World J Gastroenterol. 2014; 20(11):2751-9.
11. Wotherspoon A.C., Ortiz-Hidalgo C., Falzon M.R., Isaacson P.G. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338:1175-6.
12. Parsonnet J., Hansen R.A., Rodriguez L., Gelb A.B., Warnke R.A., Jellum E., Orentreich N., Vogelman J.H., Friedman G.D. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330:1267-71.
13. Nakamura S., Yao T., Aoyagi K., Iida M., Fujishima M., Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. Cancer 1997; 79:3-11.
14. Nakamura S., Sugiyama T., Matsumoto T., Iijima K., Ono S., Tajika M., Tari A., Kitadai Y., Matsumoto H., Nagaya T., Kamoshida T., Watanabe N., Chiba T., Origasa H., Asaka M. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. Gut 2012; 61:507-13.
15. Genta R.M., Hamner H.W., Graham D.Y. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. Hum Pathol. 1993; 24:577-83.
16. Nagai S., Mimuro H., Yamada T., Baba Y., Mōra K., Nochi T., Kiyono H., Suzuki T., Sasakawa C., Koyasu S. Role of Peyer's patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:8971-6.
17. Hussell T., Isaacson P.G., Crabtree J.E., Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. J Pathol 1996; 178:122-7.
18. Craig V.J., Cogliatti S.B., Arnold I., Gerke C., Balandat J.E., Wündisch T., Müller A. B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T cell help cooperate in *Helicobacter*-induced MALT lymphomagenesis. Leukemia 2010; 24:1186-96.
19. Munari F., Lonardi S., Cassatella M.A., Doglioni C., Cangì M.G., Amedei A., Facchetti F., Eishi Y., Rugge M., Fassan M., de Bernard M., D'Elisio M.M., Vermi W. Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma. Blood. 2011; 117:6612-6.
20. Planelles L., Medema J.P., Hahne M., Hardenberg G. The expanding role of APRIL in cancer and immunity. Curr Mol Med. 2008; 8:829-44.
21. Isaacson P.G., Du M.Q. MALT lymphoma: from morphology to molecules. Nat Rev Cancer. 2004; 4:644-53.
22. Bertoni F., Gascoyne R.D. Pathobiology and molecular basis of MALT lymphoma. In: Cavalli F., Stein H., Zucca E., editors. Extranodal Lymphomas Pathology and Management. London: Informa Health Care; 2008.
23. Witkowska M., Smolewski P. *Helicobacter pylori* infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma. Mediators Inflamm. 2013; 2013:523170.
24. Du M.Q. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor- κ B activation. Histopathology 2011; 58: 26-38.
25. Farinha P., Gascoyne R.D. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol. 2005; 23:6370-8.
26. Hamoudi R.A., Appert A., Ye H., Ruskone-Fourmestreaux A., Streubel B., Chott A., Raderer M., Gong L., Wlodarska I., De Wolf-Peeters C., MacLennan K.A., de Leval L., Isaacson P.G., Du M.Q. Differential expression of NF-kappaB target genes in MALT lymphoma with and without chromosome translocation: insights into molecular mechanism. Leukemia. 2010; 24(8):1487-97.
27. Ye H., Liu H., Attygalle A., Wotherspoon A.C., Nicholson A.G., Charlotte F., Leblond V., Speight P., Goodlad J., Lavergne-Slove A., Martin-Subero J.I., Siebert R., Dogan A., Isaacson P.G., Du M.Q. Variable frequencies of t(11; 18)(q21; q21) in MALT lymphomas of different sites: Significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma. Blood 2003; 102:1012-8.
28. Liu H., Ye H., Ruskone-Fourmestreaux A., De Jong D., Pileri S., Thiede C., Lavergne A., Boot H., Caletti G., Wündisch T., Molina T., Taal B.G., Elena S., Thomas T., Zinzani P.L., Neubauer A., Stolte M., Hamoudi R.A., Dogan A., Isaacson P.G., Du M.Q. T(11; 18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. Gastroenterology 2002; 122:1286-94.
29. Streubel B., Lamprecht A., Dierlamm J., Cerroni L., Stolte M., Ott G., Raderer M., Chott A. T(14; 18)(q32; q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. Blood 2003; 101:2335-9.
30. Sagaert X., de Paepe P., Libbrecht L., Vanhentenrijk V., Verhoef G., Thomas J., Wlodarska I., De Wolf-Peeters C. Forkhead box protein P1 expression in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas predicts poor prognosis and transformation to diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24(16):2490-7.
31. Jiang W., Li L., Tang Y., Zhang W.Y., Liu W.P., Li G.D. Expression of FOXP1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma suggests a large tumor cell transformation and

predicts a poorer prognosis in the positive thyroid patients. *Med Oncol.* 2012;29(5):3352-9.

32. Royer B., Cazals-Hatem D., Sibilia J., Agbalika F., Cayuela J.M., Soussi T., Maloisel F., Clauvel J.P., Brouet J.C., Mariette X. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood.* 1997;90(2):766-75.

33. Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood.* 2006; 107(8):3034-44.

34. Morgner A., Lehn N., Andersen L.P., Thiede C., Bennesen M., Trebesius K., Neubauer B., Neubauer A., Stolte M., Bayerdörffer E. Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: Complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118:821-8.

35. Koch P., del Valle F., Berdel W.E., Willich N.A., Reers B., Hiddemann W., Grothaus-Pinke B., Reinartz G., Brockmann J., Temmesfeld A., Schmitz R., Rube C., Probst A., Jaenke G., Bodenstein H., Junker A., Pott C., Schultze J., Heinecke A., Parwaresch R., Tiemann M; German Multicenter Study Group. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19:3861-73.

36. Zullo A., Hassan C., Andriani A., Cristofari F., Cardinale V., Spinelli G.P., Tomao S., Morini S. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:340-4.

37. Psyrri A., Papageorgiou S., Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol.* 2008;19:1992-9.

38. Bertoni F., Zucca E. State-of-the-art therapeutics: Marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:6415-20.

39. Taal B.G., Boot H., van Heerde P., de Jong D., Hart A.A., Burgers J.M. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: Endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996; 39:556-61.

40. Wotherspoon A.C., Doglioni C., Isaacson P.G. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): A multifocal disease. *Histopathology* 1992; 20:29-34.

41. Fischbach W., Dragosics B., Kolwe-Goebeler M.E., Ohmann C., Greiner A., Yang Q., Böhm S., Verreet P., Horstmann O., Busch M., Dühmke E., Müller-Hermelink H.K., Wilms K., Allinger S., Bauer P., Bauer S., Bender A., Brandstätter G., Chott A., Dittrich C., Erhart K., Eysselet D., Ellersdorfer H., Ferlitsch A., Fridrik M.A., Gartner A., Hausmaninger M., Hinterberger W., Hügel K., Ilseinger P., Jonaus K., Judmaier G., Karner J., Kerstan E., Knoflach P., Lenz K., Kandutsch A., Lobmeyer M., Michlmeier H., Mach H., Marosi C., Ohlinger W., Oprean H., Pointer H., Pont J., Salabon H., Samec H.J., Ulsperger A., Wimmer A., Wewalka F. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119:1191-202.

42. Montalbán C., Castrillo J.M., Abaira V., Serrano M., Bellas C., Piris M.A., Carrion R., Cruz M.A., Laraña J.G., Menarguez J. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995; 6:355-62.

43. Ruskoné-Fourmestraux A., Fischbach W., Aleman B.M., Boot H., Du M.Q., Megraud F., Montalbán C., Raderer M., Savio A., Wotherspoon A. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60:747-58.

44. Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B., Crowther D., Gospodarowicz M., Isaacson P., Lister T.A., Norton A., Salem P., Shipp M. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5:397-400

45. Zullo A., Hassan C., Cristofari F., Andriani A., De Francesco V., Ierardi E., Tomao S., Stolte M., Morini S., Vaira D. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:105-10

46. Zullo A., Hassan C., Ridola L., Repici A., Manta R., Andriani A. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Ann Gastroenterol.* 2014; 27(1):27-33.

47. Park S.K., Jung H.Y., Kim D.H., Kim M.Y., Lee J.H., Choi K.S., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Kim H. Regression of advanced gastric MALT Lymphoma after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut Liver.* 2012; 6:270-4.

48. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*. Лечащий врач. 2014; 2:34-40.

49. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheravyy Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sciences Journal.* 2014; 30:134-40.

50. Park H.S., Kim Y.J., Yang W.I., Suh C.O., Lee Y.C. Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:2158-62.

51. Zullo A., Hassan C., Ridola L., De Francesco V., Rossi L., Tomao S., Vaira D., Genta R.M. Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma patients. A systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47:824-7.

52. Kuo S.H., Chen L.T., Wu M.S., Lin C.W., Yeh K.H., Kuo K.T., Yeh P.Y., Tzeng Y.S., Wang H.P., Hsu P.N., Lin J.T., Cheng A.L. Long-term follow-up of gastrectomized patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Need for a revisit of surgical treatment. *Ann Surg* 2008; 247:265-9.

53. Yoon S.S., Coit D.G., Portlock C.S., Karpeh M.S. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240:28-37.

54. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M., Wells W., Hodgson D.C., Sun A., Crump M., Patterson B.J. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21:4157-64.

55. Schechter N.R., Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:1093-103.

56. Yahalom J. MALT lymphomas: A radiation oncology viewpoint. *Ann Hematol* 2001; 80(Suppl 3):B100-5.

57. Du M.Q., Isaacson P.G. Gastric MALT lymphoma: From aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3:97-104.

58. Martinelli G., Laszlo D., Ferreri A.J., Pruneri G., Ponzoni M., Conconi A., Crosta C., Pedrinis E., Bertoni F., Calabrese L., Zucca E. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23:1979-83.

59. Zucca E., Conconi A., Laszlo D., López-Guillermo A., Bouabdallah R., Coiffier B., Sebban C., Jardin F., Vitolo U., Morschhauser F., Pileri S.A., Copie-Bergman C., Campo E., Jack A., Floriani I., Johnson P., Martelli M., Cavalli F., Martinelli G., Thieblemont C. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol.* 2013; 31:565-72.

Иерсиниозы — новые «терапевтические» инфекции в гастроэнтерологической практике?

В.Е. Назаров¹, Е.А. Воскресенская², Г.Я. Ценева², Г.И. Кокорина², Е.А. Богумильчик²

¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

² ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

Назаров Виталий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Контактная информация: venazarov@yandex.ru

Воскресенская Екатерина Александровна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Контактная информация: tsenevapasteur@yandex.ru

Ценева Галина Яновлевна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией бактериальных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Контактная информация: tsenevapasteur@yandex.ru

Кокорина Галина Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Контактная информация: tsenevapasteur@yandex.ru

Богумильчик Елена Александровна — научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Контактная информация: tsenevapasteur@yandex.ru

Цель исследования. Оценить распространенность иерсиниозных инфекций среди больных гастроэнтерологического профиля, определить особенности клинической картины, диагностики и лечения вызванных ими заболеваний.

Материал и методы. В работе использованы результаты углубленного обследования и лечения 263 гастроэнтерологических больных.

Результаты. В статье приводятся собственные данные о частоте встречаемости иерсиниозных (вызываемых *Yersinia pseudotuberculosis* и патогенными *Yersinia enterocolitica*) инфекций среди больных гастроэнтерологического профиля. На основании подробного описания клинической картины и вариантов течения общесоматических заболеваний (панкреатит, гепатит, синдром раздраженного кишечника и др.), вызываемых патогенными иерсиниями, предлагается выделить особую форму течения иерсиниозов—общесоматическую. По результатам оценки эффективности различных методов лабораторной диагностики общесоматической формы иерсиниозов предлагается оптимальный диагностический алгоритм. Излагаются основные принципы и приводятся результаты лечения общесоматической формы заболевания.

Вывод. Общесоматическая форма иерсиниозов — заболевание, при котором в клиническом течении преобладает клиническая симптоматика хирургического или терапевтического заболевания, тогда как типичные проявления инфекционного процесса отсутствуют либо носят стертый характер.

Ключевые слова: кишечный иерсиниоз, псевдотуберкулез, гастроэнтерология, панкреатит, гепатит, синдром раздраженного кишечника, аппендицит, терминальный илеит, ПЦР, иммуноблот.

Yersinioses — new «therapeutic» infections in gastroenterological practice?

V.E. Nazarov, E.A. Voskresenskaya, G.Ya. Tseneva, G.I. Kokorina, E.A. Bogumilchik

Aim of investigation. To estimate the prevalence *Yersinia* infections in gastroenterological patients, to determine features of clinical presentation, diagnostics and treatment of *Yersinia*-related diseases.

Material and methods. The article presents results of profound investigation and treatment of 263 gastroenterological patients.

Results. Authors' original data on frequency of Yersinia (caused by Yersinia pseudotuberculosis and pathogenic Yersinia enterocolitica) infections in gastroenterological patients. According to the detailed description of clinical signs and variants of course of general somatic diseases (pancreatitis, hepatitis, irritable bowel syndrome, etc.), caused by pathogenic Yersinias, the special general somatic form of yersiniosis is proposed. According to efficacy estimation of various laboratory diagnostics methods optimum diagnostic algorithm for general somatic form of yersiniosis is proposed. Basic principles and treatment results of the general somatic form are presented.

Conclusion. In the general somatic form of yersiniosis clinical semiology of surgical or therapeutic disease prevails whereas typical manifestations of infection are absent or subtle.

Key words: intestinal yersiniosis, pseudo-tuberculosis, gastroenterology, pancreatitis, hepatitis, irritable bowel syndrome, appendicitis, terminal ileitis, PCR, immunoblot.

Введение

С момента открытия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и доказательства связи этого возбудителя с хроническим гастритом, язвенной болезнью и рядом других терапевтических болезней, в современной гастроэнтерологии произошла настоящая революция, которая позволила врачам пересмотреть роль микроорганизмов в развитии хронических соматических заболеваний, а пациентам — получить надежду на излечение от них. Нисколько не оспаривая уникальность свойств *H. pylori*, возникает естественное сомнение в том, что данный микроорганизм является единственным, способным вызывать развитие не инфекционного, а «терапевтического» заболевания. Это сомнение основано на том, что для ряда протекающих с поражением кишечника инфекций (сальмонеллез, кишечный иерсиниоз, псевдотуберкулез) характерны как длительное, хроническое течение, так и изолированное поражение «органов-мишеней»: печени, поджелудочной железы, червеобразного отростка, мезентериальных лимфоузлов.

Для гастроэнтерологов особый интерес должны представлять иерсиниозы, вызываемые *Y. pseudotuberculosis* и патогенными *Y. enterocolitica*, поскольку ранее в ряде работ было показано, что клинические проявления острого аппендицита или острого панкреатита различной этиологии, в том числе и иерсиниозной, не имеют четких патогномо-

ничных различий и определяются традиционными признаками поражения червеобразного отростка или поджелудочной железы [5, 8, 9]. Высокая частота встречаемости кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза среди больных, поступающих в хирургический стационар с типичной клинической картиной острого аппендицита или острого (обострения хронического) панкреатита, заставило нас уделить больше внимания пациентам, обращающимся за помощью к терапевту (гастроэнтерологу) по поводу боли в животе или диспепсических жалоб [16, 18, 21].

Общая характеристика больных и методы исследования

Обследованы «типичные» больные гастроэнтерологического профиля с различной патологией: хроническим панкреатитом, синдромом раздраженного кишечника (СРК), гастродуоденитом (преимущественно эрозивным), функциональной диспепсией, неверифицированным или токсическим (лекарственным, алкогольным и т. д.) гепатитом, гипербилирубинемией, включая синдром Жильбера, с подозрением на неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, с эрозивно-язвенным проктосигмоидитом или терминальным илеитом, хроническим холециститом и др.

В 263 случаях, когда в анамнезе имелись указания на перенесенную кишечную инфекцию, с которой началось заболевание, или госпитализацию в хирургиче-

ский стационар с подозрением на острый аппендицит, или в инфекционный стационар — с энтероколитом или неверифицированным гепатитом, а также при часто рецидивирующем течении, отсутствии эффекта или парадоксальной реакции на стандартное лечение, при наличии признаков сочетанного поражения «органов-мишеней» характерных для иерсиниозов, проведено углубленное обследование на кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез.

Комплекс обследования включал: оценку клинико-anamnestических данных, анализы клинического минимума, изучение биохимических показателей, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию с проведением желпил-теста. При лабораторном исследовании для выявления ДНК *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* в образцах кала и крови использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением наборов реагентов «АмплиСенс Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis-FL» (ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора). Определение специфических антител в образцах сыворотки крови (ОСК) выполняли в реакции агглютинации (РА) с корпускулярными антигенами патогенных иерсиний: *Y. pseudotuberculosis* серотипа O:1 и *Y. enterocolitica* серотипов O:3; O:9. У 36 больных при отрицательных результатах дополнительно определяли наличие специфических антител классов IgA и IgG к факторам вирулентности иерсиний методом иммуноблота с использованием наборов

Таблица 1. Частота обнаружения кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза у гастроэнтерологических больных

№ п/п	Предварительный диагноз	Число обследованных, абс.	Выявлены иерсиниозы, абс. число (%)
1.	Острый или хронический панкреатит	73	32 (43,8)
2.	СРК с поносами	56	15 (26,8)
3.	СРК с запорами	21	7 (33,3)
4.	Гастродуоденит	41	9 (21,9)
5.	Функциональная диспепсия	25	8 (32,0)
6.	Неверифицированный или токсический гепатит, гипербилирубинемия	19	11 (57,9)
7.	Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона	10	5 (50,0)
8.	Хронический холецистит	8	4 (50,0)
9.	Прочие	10	6 (60,0)
	Всего...	263	97 (36,5)

«Anti-*Y. enterocolitica*-WESTERNBLOT» (EUROIMMUN, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические варианты течения

Результаты проведенного исследования показали, что иерсиниозные инфекции обнаруживаются более чем у $\frac{1}{3}$ пациентов (36,5% случаев) гастроэнтерологического профиля. При этом анализ данных позволяет выделить ряд типичных клинических вариантов течения инфекций, обусловленных иерсиниями (табл. 1).

Острый или хронический панкреатит. Из представленных данных видно, что наиболее часто пациенты обращаются к гастроэнтерологу с симптомами острого (отечного) или обострения хронического панкреатита: из 73 обследованных больных у 32 (43,8%) выявлена иерсиниозная этиология заболевания. Следует отметить важное наблюдение: у 3 больных, у которых развивалась клиника хронического панкреатита в течение 6 мес после выполнения холецистэктомии, и которым был установлен диагноз

«Посхолецистэктомический синдром. Билиарнозависимый панкреатит», также выявлена иерсиниозная природа заболевания.

Синдром раздраженного кишечника. Как правило, заболевание у этой категории больных начинается с перенесенной кишечной инфекции, о которой пациент чаще всего вспоминает только при целенаправленном опросе [17]. При этом иерсиниозы диагностированы не только у больных с СРК с поносами или неустойчивым стулом (26,8% случаев), но и с запорами (33,3%). Также для пациентов, обследовавшихся по поводу запоров, характерно наличие вздутия, урчания, болей в животе, которые могут быть связаны с дефекацией и не снимаются приемом спазмолитиков. При пальпации живота определяется болезненная спазмированная толстая кишка, болезненность в илеоцекальной области. В копрограмме достаточно часто обнаруживают слизь, единичные лейкоциты, иногда — эритроциты. При колоноскопии выявляют мелкие эрозии, преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки.

Гастродуоденит. Ряд больных обращаются с типичными жалобами на боль в эпигастриальной обла-

сти, только иногда связанную с приемом пищи, отрыжку, изжогом. При гастроскопии у них обнаруживают выраженные воспалительные изменения слизистой антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, достаточно часто с множественными эрозиями или участками гиперплазии. Более чем у половины таких больных уреазный тест для диагностики *H. pylori* оказывается положительным. На основании этого проводится эрадикационная терапия. Однако эффект от такого лечения оказывается либо незначительным, либо отсутствует вовсе. Поэтому у 41 больного с типичными жалобами на боль в эпигастриальной области нами дополнительно проведено обследование на псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз специфическими методами. В результате у 9 (21,9%) пациентов выявлена иерсиниозная природа заболевания, у 5 из них серологическими методами подтверждено наличие *H. pylori*. Соответствующая коррекция этиотропной терапии привела к купированию клинической симптоматики.

Функциональная диспепсия. Близкими по клиническим проявлениям к больным с гастродуоденитом являются пациенты, у которых при тщательном обследовании не выявляется органическая патология. В нашем исследовании из 25 больных у 8 (32%) обнаружена иерсиниозная природа заболевания. Следует отметить, что у 3 из этих 8 больных при первичном обращении диагностические исследования на иерсиниозы дали отрицательные результаты, и окончательный диагноз установлен только во время обострения через 3, 6 и 12 месяцев от начала наблюдения.

Поражения печени. Особую категорию составляют больные с признаками поражения печени — это пациенты, у которых имеется увеличение печени (сагиттального размера правой доли), повышение активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП),

общего билирубина при исключении инфекционного гепатита А, В, С [19]. У 11 из 19 больных (57,9% случаев) нам удалось диагностировать иерсиниозную этиологию заболевания.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная П. 49 лет обратилась в амбулаторном порядке за консультацией после выписки из инфекционного стационара, где после обследования ей установлен диагноз: токсический (лекарственный) гепатит. Диагноз установлен после исключения вирусной и бактериальной этиологии заболевания (результаты реакции непрямой геммагглютинации, РНГА, на выявление противоиерсиниозных антител при этом были отрицательные) на основании факта двухлетнего приема гормональных контрацептивов. Основными жалобами были: выраженная общая слабость, отсутствие аппетита, тошнота, снижение массы тела, послабление стула. Эффекта от проводимого лечения не было, напротив, на фоне приема гепатопротекторов отмечалось нарастание активности трансаминаз: АлАТ до 423 Ед/л, АсАТ до 317 Ед/л, ГТПП до 171 Ед/л. При УЗИ брюшной полости обнаружено увеличение сагиттального размера правой доли печени до 162 мм.

Первичное исследование образцов кала и крови с помощью методов ПЦР и ОСК в РА дало отрицательные результаты. При дополнительном исследовании ОСК методом иммуноблота обнаружены специфические антитела (классов IgG и IgA) к патогенным иерсиниям. Проведение этиотропной терапии (пемфлоксацин и энтерол) с последующим назначением гепатопротекторов привело к нормализации лабораторных показателей и регрессу клинической симптоматики.

Хронический холецистит. Под нашим наблюдением находилось 8 больных с желчекаменной болезнью или бескаменным холециститом, у которых течение болезни было нетипичным и позволило заподо-

зрить ее инфекционный генез. У 4 из них подтверждена иерсиниозная природа заболевания, что потребовало проведения этиотропной антибактериальной терапии в пред- или послеоперационном периоде (в случаях желчнокаменной болезни).

Поражения тонкой (подвздошной) и толстой кишок. В работах, посвященных изучению морфологической картины поражения тонкой и толстой кишок при кишечном иерсиниозе и псевдотуберкулезе, отмечается возможность развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки. В некоторых из них высказывалась мысль о псевдотуберкулезной этиологии болезни Крона [7]. В нашем исследовании у 10 больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой, которым проводилась не только дифференциальная диагностика с неспецифическим язвенным колитом или болезнью Крона, но и уже с установленным диагнозом (на фоне специфической терапии), дополнительно на иерсиниозы исследованы пробы кала и ОСК. У 5 больных получены положительные результаты ПЦР и/или серологических методов, а проведение специфической этиотропной терапии привело к быстрой регрессии клинических симптомов.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больной Г. 29 лет заболел остро: заболевание началось с повышения температуры тела, частого жидкого стула с примесью крови. Больной обследован в гастроэнтерологическом отделении.

Колоноскопия: во всех осмотренных отделах стенка кишки эластична, расправляется воздухом хорошо, перистальтика прослеживается. В ампуле прямой кишки и ректосигмоидном отделе (до 16 см от ануса) слизистая диффузно отечна, гиперемизирована, с множественными линейными и точечными эрозиями под фибрином, сосудистый рисунок сглажен. До уровня 30 см от ануса сохраняется умеренная диффузная гиперемия слизистой с усилением сосудистого рисунка, далее — слизистая оболочка не изменена (рис. 1).

Выполнена биопсия с последующим изучением гистологической картины биоптата: слизистая с умеренно выраженной мононуклеарной и слабовыраженной лейкоцитарной инфильтрацией, с гиперплазией лимфоидных фолликулов и единичными кистозно-расширенными железами.

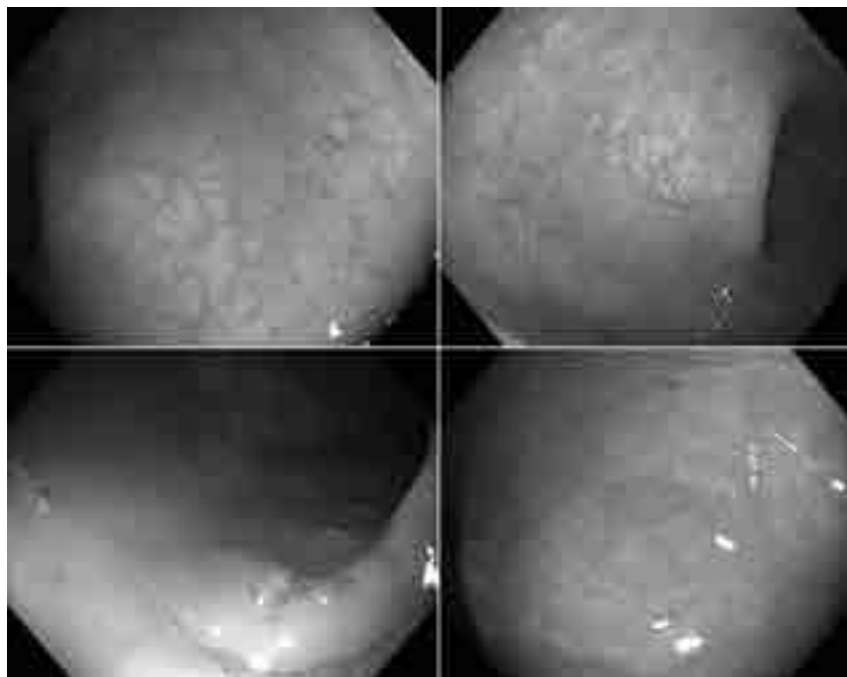


Рис. 1. Колоноскопия больного Г.

Проведенное исследование ОСК методом РНГА на сальмонеллез, иерсиниозы, шигеллез дало отрицательные результаты. При исследовании кала методом ПЦР не выявлены ДНК *Salmonella* spp, *Lambliа intestinalis*, *Escherichia coli* O:157, *Clostridium deficile*, *Campilobacter jejuni*.

Установлен диагноз: неспецифический язвенный колит (проктит), острое начало. Больному назначен сульфасалазин 3,0 г в сутки, который он принимал в течение последних двух лет. На фоне проводимого лечения достигнута ремиссия заболевания.

Несмотря на проводимую поддерживающую терапию сульфасалазином, возникло обострение заболевания в виде жидкого стула с примесью крови, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Больному дополнительно назначен преднизолон, 4-недельный курс которого дал незначительный клинический эффект. При исследовании ОСК в РА обнаружены специфические антитела к *Y. enterocolitica* серотипа O:3. Больному назначен пefлоксацин, на 3-и сутки приема которого прекратилось выделение крови с калом, отмечено значительное улучшение состояния больного. В связи с этим отменен прием сульфасалазина и преднизолона. Достигнута ремиссия заболевания.

Через 10 мес — повторное обострение, которое проявлялось в виде болей в животе, вздутия, кашицеобразного стула с примесью крови. При исследовании проб кала в ПЦР обнаружены факторы патогенности *Y. enterocolitica*. Повторное назначение антибактериальной терапии (без сульфасалазина) привело к улучшению состояния больного и ремиссии заболевания.

Безусловно, небольшое количество наблюдений не позволяет делать окончательные выводы. Однако высокая частота встречаемости кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза среди больных с эрозивно-язвенными пораже-

ниями слизистой оболочки толстой кишки обуславливает необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

Сочетанные поражения. Достоаточно часто иерсиниозы могут симулировать не одно, а несколько заболеваний, связанных с поражением «органов-мишеней»: кишечника, печени, поджелудочной железы, кожи, суставов и т. д. В этом случае необходимо проводить дифференциальную диагностику с различными системными и аутоиммунными заболеваниями. Ярким примером такого сочетанного поражения служит следующее наблюдение.

Больная У. 56 лет считает себя больной около 4-х лет, когда после перенесенной кишечной инфекции (проявлялась болями в животе без определенной локализации, неустойчивым стулом, выраженной тошнотой), появились регулярные приступообразные боли натощак, усиливающиеся при дефекации, преимущественно в утренние часы, сопровождающиеся неустойчивым стулом. Боли купировались приемом лоперамида.

Через 6 мес появились боли сначала в правом, а через 3 недели — в левом плечевых суставах. Установлен диагноз: плечелопаточный периартрит. Проведено лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, на фоне приема которых появился выраженный зуд нижних конечностей. Обратилась за медицинской помощью к дерматологу и гастроэнтерологу. При обследовании установлен диагноз: Аутоиммунный гепатит. Хронический билиарный панкреатит. Динамика основных

биохимических показателей крови представлена в табл. 2.

В качестве антихолестатического средства назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты и адеметионин, на фоне приема которых боль в эпигастральной и околопупочной областях усилилась, появилась примесь крови в кале. В анализе кала содержание фекального кальпротектина увеличилось до 96 мкг/г, однако от предложенной колоноскопии больная отказалась.

Через 2 года от начала заболевания отмечено очередное обострение, сопровождавшееся повышением температуры тела до 38,5 °С, усилением боли в животе и спине, кровавым поносом, макрогематурией. Содержание фекального кальпротектина увеличилось до 660 мкг/г. Состояние больной расценено как дебют болезни Крона (мать больной страдала болезнью Крона), однако и в этот раз больная отказалась от предложенной колоноскопии. Обострение удалось купировать непродолжительным приемом сульфасалазина, на фоне приема которого обострилась бронхиальная астма.

Год назад у больной появились обширные кожные высыпания без четкой локализации, сопровождавшиеся выраженным зудом, расчесами, повышенной чувствительностью и болезненностью кожи (рис. 2). Консультирована дерматологом, установлен диагноз: распространенная мелкоочаговая экзема.

Таким образом, обращает на себя внимание вовлечение в патологический процесс различных органов. На момент обращения больной был уста-

Таблица 2. Динамика основных биохимических показателей крови больной У.

Показатель	Период наблюдения				
	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Билирубин, мкмоль/л	21,9	24,8	14,6	20,0	33,5
АлАТ, Ед/л	220,1	96,5	143,7	46,1	83,5
АсАТ, Ед/л	231,0	87,3	124,1	52,3	101,9
ЩФ, Ед/л	987,9	543,8	698,1	487,3	576,1
ГГТП, Ед/л	192,6	54,6	103,0	63,4	95,5

новлен диагноз: аутоиммунный гепатит. Хронический билиарный панкреатит. Болезнь Крона. Распространенная мелкоочаговая экзема. Бронхиальная астма.

Следует отметить, что ни по одному из перечисленных заболеваний не было проведено полноценного обследования. В то же время имеющиеся клинические данные подтверждали указанные диагнозы не полностью. На основании перечисленных данных, а также с учетом предшествующей перенесенной кишечной инфекции, сделано предположение об инфекционной этиологии заболе-



Рис. 2. Больная У. Кожные высыпания.

вания. Исследования проб кала в ПЦР и ОСК в РА на кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез положительных результатов не дали. Однако дополнительное исследование ОСК методом иммуноблота позволило обнаружить специфические антитела класса IgA к факторам вирулентности *Y. enterocolitica* и подтвердить иерсиниозную природу болезни. Проведение этиотропной терапии привело к регрессии клинической симптоматики.

Прочие заболевания. У некоторых пациентов кишечный иерсиниоз (псевдотуберкулез) чаще является не причинным, а сопутствующим, утяжеляющим течение основного патологического процесса заболеванием, что демонстрирует следующий клинический пример.

Больной С. 79 лет в 2011 г. прооперирован по поводу желчекаменной болезни, флегмонозного калькулезного холецистита, холедохолитиаза. Из результатов предоперационного обследования обращало на себя внимание только повышение активности АлАТ до 112 Ед/л и АсАт до 57 Ед/л. Уровень билирубина при этом — 22,1 мкмоль/л. При УЗИ брюшной полости отмечена гепатомегалия (размер правой доли печени 167 мм), диаметр холедоха 7 мм.

Через 6 мес после операции обратился за медицинской помощью из-за ухудшения состояния

Несмотря на это у больного развивалась типичная клиника хронического рецидивирующего холангита с периодическими (раз в 3–4 нед) внезапными подъемами температуры тела до 39 °С, потрясающими ознобами, ухудшением лабораторных показателей. Больному выполнена эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) при которой холедох умеренно расширен, на уровне гепатикохоледоха — до 9,0 мм, на уровне *большого дуоденального сосочка* (БДС) — до 6,7 мм, в просвете сладжированная желчь. Обращает внимание утолщенная до 2,0 мм стенка протока. Аэрохолия. В области ворот печени визуализируется увеличенный лимфоузел 14,4x10,0 мм. В структуре БДС дополнительных образований не выявлено. Из лабораторных показателей отмечалось только незначительное повышение уровня прямого билирубина до 5,6 мкмоль/л (общий билирубин — 15,7 мкмоль/л).

При дополнительном исследовании пробы кала методом ПЦР выявлены факторы патогенности *Y. enterocolitica*, в ОСК методом иммуноблота обнаружены специфические антитела классов IgA и IgG к патогенным *Y. enterocolitica*. Проведение специфической этиотропной терапии привело к ремиссии заболевания (срок наблюдения — 8 мес).

Таким образом, многообразие клинических проявлений иерсиниозов, нетипичное течение инфекционного процесса, преобладание в клинической картине симптомов общесоматических заболеваний позволяет выделить особую форму заболевания — общесоматическую.

Общесоматическая форма иерсиниозов

Общесоматическая форма течения иерсиниозов — заболевание, при котором в клиническом течении преобладает симптоматика хирургического или терапевтического характера, в то время

здоровья. После обследования установлен диагноз: желчнокаменная болезнь. Резидуальный холедохолитиаз. Рубцовый папиллостеноз. Выполнена *эндоскопическая папиллосфинктеротомия* (ЭПСТ), холедохолитоэкстракция, в качестве поддерживающего лечения назначен длительный прием урсодезоксихолевой кислоты.

Через 1,5 года развилось очередное обострение. При обследовании установлен диагноз: желчнокаменная болезнь. Рецидивирующий холедохолитиаз. Холангит. Механическая желтуха. Реактивный гепатит.

Проведена повторная ЭПСТ с удалением мелких конкрементов, назначены антибактериальная терапия и постоянный прием урсодезоксихолевой кислоты.

Таблица 3. Варианты течения общесоматической формы иерсиниозов

Вариант течения	Предварительный диагноз
Аппендикулярный	Острый аппендицит
Панкреатический	Острый или хронический панкреатит
Кишечный	Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, терминальный илеит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки кишки
Гепатотоксический или гепатитный	Неверифицированный гепатит, токсический гепатит, паренхиматозная желтуха и др.
Диспепсический	Синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, функциональная диспепсия, гастроудоденит (чаще эрозивный), пищевая токсикоинфекция
Ревматоидный	Ревматоидный артрит
Полиморбидный	Сочетание нескольких разнородных диагнозов, утяжеление сопутствующих заболеваний

как типичные симптомы инфекционного процесса отсутствуют или выражены неярко. Как правило, при подобном течении больные обращаются за помощью не к инфекционисту, а к врачам других специальностей (терапевту, гастроэнтерологу, хирургу, ревматологу, ЛОР-врачу, пульмонологу, дерматологу и др.). Заподозрить инфекционную природу болезни, как правило, позволяет отсутствие эффекта или незначительная положительная динамика от проводимого стандартного лечения общесоматической патологии. В этой форме заболевания можно выделить несколько вариантов течения (табл. 3).

Основанием для углубленного лабораторного обследования на кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез являются:

– начало заболевания связано с перенесенной кишечной инфекцией;

– госпитализация в хирургический стационар с подозрением на острый аппендицит, или в инфекционный стационар с диагнозом острая кишечная инфекция неясной этиологии или неверифицированный гепатит;

– часто рецидивирующее течение болезни;

– отсутствие эффекта или парадоксальная реакция на стандартное лечение;

– наличие признаков сочетанного поражения «органов-мишеней»: печени, поджелудочной железы, кишечника, кожного покрова (высыпания преимущественно в верхних отделах туловища и на конечностях), суставов.

Особенности лабораторной диагностики

Разнообразие вариантов течения общесоматической формы иерсиниозов определило необходимость проведения комплексных

исследований для оценки эффективности методов этиологической диагностики этой патологии, обусловленной *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*. При использовании методов, направленных на выявление возбудителя, основным материалом для исследования являются испражнения больного. Однако, учитывая длительность течения заболевания и очаговые проявления инфекционного процесса, бактериологическое исследование фекалий при общесоматической форме иерсиниозов является неэффективным. Для выявления возбудителя в различных видах клинического материала использован метод ПЦР, обладающий высокой чувствительностью в сравнении с бактериологическим методом. Серологическая диагностика кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза в нашей стране традиционно основана на применении РНГА. В то же время чувствительность выпускаемых диагностикумов варьирует, что ограничивает эффективность метода, и частота подтверждения диагноза составляет 46–61% [1, 2, 4, 6]. Ранее также показано, что этот широко распространенный в практике метод неинформативен при диагностике абдоминальной формы иерсиниозов (2% положительных результатов) [10].

Важно отметить, что течение заболевания при общесоматической форме иерсиниозов характеризуется слабой иммунореактивностью организма, что приводит к более редкому, чем при типичном течении, обнаружению специфических антител [11]. В настоящее время для серологической диагно-

Таблица 4. Результаты лабораторной диагностики кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза при общесоматической форме заболевания

Заболевание	Число пациентов, абс. (%)	Число положительных результатов, абс. (%)			
		РА	Иммуноблот*	ПЦР (в фекалиях)	ПЦР (в крови)
Псевдотуберкулез	23 (23,7)	19 (19,6)	—	2 (2,1)	2 (2,1)
Иерсиниоз	74 (76,3)	24 (24,7)	27 (75,0)	32 (33,0)	4 (4,2)
Итого	97 (100,0)	43 (44,3)	27 (75,0)	34 (35,1)	6 (6,3)

Примечание. * Обследовано 36 больных из 263.

стики ряда инфекций, в том числе иерсиниозов, самым информативным считается метод иммуноблота, рассматриваемый как референс-метод. Достоинствами метода являются высокая чувствительность и специфичность, достигающие 95% [3, 12–15, 20, 22]. Однако из-за высокой стоимости эти исследования не являются рутинными. Метод иммуноблота использован нами для обследования части больных, у которых не удалось получить подтверждение иерсиниозной этиологии заболевания другими методами. Результаты лабораторной диагностики представлены в табл. 4.

Полученные данные показывают, что у больных гастроэнтерологического профиля частота встречаемости кишечного иерсиниоза выше, по сравнению с псевдотуберкулезом (соответственно 76,3 и 23,7%). Наиболее информативными оказались исследования ОСК методом РА и фекалий — методом ПЦР. Однако применение простой в постановке РА на практике ограничено из-за отсутствия коммерческих антигенов, поэтому использование этого метода возможно только в специализированных лабораториях.

При исследовании образцов крови методом ПЦР только в 6,3% случаев получены положительные результаты. Вместе с тем при общесоматической форме заболевания использование для лабораторной диагностики какого-либо одного из этих методов позволяет подтвердить диагноз иерсиниоза менее чем у $1/2$ больных. При обследовании 27 (27,8%) больных даже комплексное применение этих методов также оказалось неинформативным, и обнаружить специфические антитела удалось только при использовании иммуноблота (см. табл. 4).

Таким образом, алгоритм лабораторной диагностики кишечной иерсиниозной и псевдотуберкулезной патологии при общесоматической форме заболевания у терапевтических и хирургических больных должен состоять из двух этапов. Вначале рекомендуется исследовать пробы

кала и биопсийный материал (при хирургических вмешательствах) методом ПЦР, а также ОСК в РА. При отрицательных результатах дополнительно определяется наличие специфических антител методом иммуноблота.

При этом, проводя лабораторную диагностику иерсиниозов методом иммуноблота, необходимо учитывать, что при хронических формах заболеваний и при иммунопатологических осложнениях антитела классов IgG и IgA могут персистировать в течение длительного периода (до нескольких лет). Таким образом, выявление антител классов IgA и IgG методом иммуноблота, равно как и суммарных антител в РА или ДНК патогенных иерсиний методом ПЦР в образцах кала, крови, биопсийного материала, свидетельствует об иерсиниозной инфекции, требующей этиотропной терапии. При острой инфекции специфические IgA антитела выявляются только в первые 2–4 месяца после начала заболевания, в то время как антитела класса IgG могут присутствовать в течение нескольких лет, в том числе после выздоровления [20]. Таким образом, выявление у пациентов методом иммуноблота только антител класса IgG не позволяет дифференцировать острый и хронический процессы. Выявить хроническую инфекцию в таких ситуациях возможно с учетом клинической картины, протекающей с поражением одного или нескольких «органов-мишеней», длительное рецидивирующее течение и отсутствие в анамнезе проведения курсов этиотропной антибактериальной терапии. Необходимо также учитывать и тот факт, что до настоящего времени не описаны случаи «здорового носительства» или спонтанного выздоровления без применения этиотропного лечения (хотя полностью исключить подобную возможность нельзя), а частая хронизация заболевания является типичной для иерсиниозов. В любом случае этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Лечение больных с общесоматической формой иерсиниозов

Особенностями лечения больных с общесоматической формой является не только этиотропная терапия кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза, но и лечение сопутствующего общесоматического заболевания, а также патогенетическая терапия, направленная на восстановление функций пораженных «органов-мишеней».

В качестве этиотропной терапии могут быть использованы несколько классов антибактериальных препаратов. В качестве препаратов «первой линии» используют фторхинолоны, при рецидиве инфекции — амфениколы (левомецетин), тетрациклины, аминогликозиды. Указанные классы антибиотиков могут использоваться при хроническом течении заболевания, так как способны проникать внутрь клетки и вызывать гибель внутриклеточно расположенных бактерий. Однако преимущественно бактериостатическое действие антибиотиков диктует необходимость проведения длительных (10–14 дней) курсов антибактериальной терапии.

В некоторых случаях (например, генерализованная форма или сочетание с *H. pylori*-инфекцией), к перечисленным антибиотикам добавляют цефалоспорины или пенициллины (амоксциллин).

Сульфаниламидные препараты (Бисептол-480) в лечении иерсиниозов используются редко, как правило, при выраженной сенсibilизации организма и аллергических реакциях на наиболее часто назначаемые для этого антибиотики.

Для усиления действия антибиотиков при проведении этиотропной терапии и снижения частоты побочных эффектов целесообразно совместное назначение пробиотиков, например, энтерола, линекса, бифиформа, ламинакта и др. При хроническом течении заболевания возможно также применение системной энзимотерапии с назначением Вобэнзима.

Помимо этиотропной антибактериальной терапии при общесоматической форме заболевания принципиально важным является проведение патогенетической терапии, направленной на коррекцию функции пораженных органов. Вид подобного лечения зависит от варианта течения болезни.

Сочетание этиотропной и патогенетической терапии в нашем исследовании привело к регрессии клинической симптоматики у 91 (93,8%) из 97 больных и длительной ремиссии у 75 (77,3%) человек. В 16,5% случаев в различные сроки (от 3 мес до 2 лет) возник рецидив иерсиниоза, который

потребовал проведения повторного курса антибактериальной терапии. Наименьшая частота рецидивов инфекции отмечена при назначении больным фторхинолонов с амоксициллином (в 10,7% случаев), а также при применении норфлоксацина, левомицетина и пefлоксацина (соответственно в 16,7, 17,7 и 35,3% случаев).

Заключение

Обнаружение у 37% пациентов гастроэнтерологического профиля в образцах кала и крови ДНК *Y. pseudotuberculosis* и патогенных *Y. enterocolitica*, а в ОСК — специ-

фических антител методами РА и иммуноблота, быстрый регресс клинической симптоматики и достижение длительной ремиссии заболевания при проведении этиотропной антибактериальной и патогенетической терапии, позволяет нам выделить в классификации общесоматическую форму течения иерсиниозов, при которой в клиническом течении болезни преобладают симптомы хирургического или терапевтического заболевания, тогда как типичные проявления инфекционного процесса отсутствуют или он характеризуется стертой симптоматикой.

Список литературы

1. Буланьков Ю.И. Ранняя клиническая и лабораторная диагностика спорадического псевдотуберкулеза: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 – СПб, 1992. – 166 с.
2. Бургасова О.А. и др. Сравнительная оценка различных иммунологических реакций в диагностике псевдотуберкулеза // Журн. микробиол. – 1996. – № 2. – С. 48–51.
3. Кокорина Г.И., Шендерович О.А., Ценева Г.Я. Применение иммуноблота в диагностике затяжных форм иерсиниозов и изучении вопросов патогенеза (обзор литературы) // Журн. клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 11. – С. 47–50.
4. Кокорина Г.И. и др. Разработка тест-системы для серодиагностики иерсиниозов методом иммуноблота // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2011. – № 4. – С. 18–23.
5. Назаров В.Е. Острый аппендицит псевдотуберкулезной этиологии (этиопатогенетические и клинические аспекты): Дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.27, 03.00.07 – СПб., 1994. – 143 с.
6. Портнягина О.Ю. и др. Апробация иммуноферментной тест-системы на основе белка порина из *Yersinia pseudotuberculosis* для диагностики псевдотуберкулеза (экстраинтестинального иерсиниоза) у детей // Иммунология. – 2000. – № 2 – С. 59–61.
7. Рольщиков И.М., Антонов В.И. Хирургия абдоминального иерсиниоза. -

Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета, 1984. – 96 с.

8. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. Псевдотуберкулез. – М., Медицина. – 1990. – 240 с.

9. Ценева Г.Я. и др. Иерсинии и иерсиниозы. – СПб.: ООО «БАСТИОН», 2006. – 168 с.

10. Шестакова М.Д. и др. Абдоминальная форма иерсиниозов у детей и возможности лабораторной диагностики // Педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 37–42.

11. Ющук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н., Бродов Л.Е. Иерсиниозы. – М., Медицина, 2003. – 178 с.

12. Chatzipanagiotou S. et al. Prevalence of *Yersinia* plasmid-encoded outer protein (Yop) class-specific antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis // Microbiol. Infect. – 2001. – Vol. 7. – P. 138–143.

13. Chart H., Cheasty T. The serodiagnosis of human infections with *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2006. – Vol. 47, N 3. – P. 391–397.

14. Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. 348–369.

15. Cremer J. et al. Immunoblotting of *Yersinia* plasmid-encoded released proteins: a tool for serodiagnosis // Electrophoresis. – 1993. – Vol. 14, N 9. – P. 952–959.

16. Economou M., Zissis M. Infectious cases of acute pancreatitis // Annals of Gastroenterology. – 2000. – Vol. 13, N 2. – P. 98–101.

17. Leino R. et al. Yersiniosis as a gastrointestinal disease // J. Infect. Dis. – 1987. – Vol. 19, N 1. – P. 63–68.

18. Lindholt J., Teglgard H.P. Yersiniosis as a possible cause of acute pancreatitis // Acta Chir Scand. – 1985. – Vol. 151, N 8. – P. 703.

19. Lukas S.B. Other viral and infectious diseases and HIV-related liver disease // Pathology of the liver. – 4th ed. London: Churchill Livingstone, 2002. – P. 370.

20. Rawlins M.L. et al. Evaluation of a western blot method for the detection of *Yersinia* antibodies: evidence of serological cross-reactivity between *Yersinia* outer membrane proteins and *Borrelia burgdorferi* // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2005. – Vol. 12, N 11. – P. 1269–1274.

21. Saebo A., Lassen J. Acute and chronic pancreatic disease associated with *Yersinia enterocolitica* infection: a Norwegian 10-year follow-up study of 458 hospitalized patients // J. Intern. Med. – 1992. – Vol. 231, N 5. – P. 537–541.

22. Ståhlberg T.H. et al. Immunoblot analysis of IgM, IgG, and IgA responses to plasmid encoded released proteins of *Yersinia enterocolitica* in patients with or without yersinia triggered reactive arthritis // Ann. Rheum. – 1989. – Vol. 48, N 7. – P. 577–581.

Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ингибиторов протонной помпы

В.Д. Пасечников¹, Л.Н. Коробейникова², И.Л. Литвиненко¹

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Филиал № 2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр» Минэкономразвития России

Пасечников Виктор Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: passetchnikov@mail.ru

Литвиненко Ирина Леонидовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: i.litvinenko@icloud.com

Коробейникова Людмила Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Филиала №2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр» Минэкономразвития России. Контактная информация: luniko2@yandex.ru

Цель исследования. Сравнить эффективность эрадикации *H. pylori* при проведении терапии 1-й линии с использованием стандартных или высоких доз омепразола, назначаемых дважды в сутки в комбинации с амоксициллином и кларитромицином в течение 10 дней.

Материал и методы. Сравнялась эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании двух схем терапии, включавших амоксициллин (А), кларитромицин (К) и омепразол (Омес) в двух параллельных группах (по 60 человек каждая) в зависимости от дозы омепразола — стандартной (по 20 мг 2 раза в сутки, **1-я группа**) и высокой (по 40 мг 2 раза в сутки, **2-я группа**). Уровень кислотной супрессии оценивали посредством измерения среднего уровня внутрижелудочного рН, используя 24-часовую рН-метрию, проводившуюся до начала и после 10 дней лечения.

Результаты. При сравнении эффективности терапии (ИТТ) отмечен достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* во 2-й группе по сравнению с пациентами 1-й группы (93,3 и 81,6% соответственно, $p=0,027$). У больных, завершивших лечение по протоколу, также более высокий уровень эрадикации *H. pylori* получен во 2-й группе, лечившихся по схеме Омес 40-АК, по сравнению с результатами лечения больных с использованием схемы Омес 20-АК (98,2 и 83,1% соответственно, $p=0,012$).

Заключение. Межлекарственное взаимодействие между высокой и стандартной дозами ингибитора протонной помпы и кларитромицином, включенными в схему терапии, вероятнее всего, предопределяет более высокий уровень эрадикации *H. pylori* при 10-дневном назначении комбинации препаратов Омес 40-АК, чем при назначении Омес 20-АК.

Ключевые слова: эрадикация, *H. pylori*, омепразол, кларитромицин, амоксициллин, межлекарственное взаимодействие.

Efficacy of high doses of proton pump inhibitors at *H. pylori* eradication

V.D. Pasechnikov, L.N. Korobeynikova, I.L. Litvinenko

Aim of investigation. To compare efficacy of *H. pylori* eradication at the 1-st line therapy using standard or high doses of omeprazole prescribed twice day in combination to amoxicillin and clarithromycin for 10 days.

Material and methods. Efficacy of *H. pylori* eradication was compared at application of two modes of treatment including amoxicillin (A), clarithromycin (C) and omeprazole (Omez) in two parallel groups (60 person each) receiving different dozes of omeprazole: standard (1st group: 20 mg tid,) and high (2nd group: 40 mg tid). Level of acid suppression was estimated by measurement of mean intragastric pH by 24-hour pH-metry prior to onset of therapy and in 10 days of the treatment.

Results. At comparison of treatment response rate (ITT analysis) significantly higher level of *H. pylori* eradication rate was found in the 2nd group in comparison to the 1st group (93,3 and 81,6% respectively,

$p=0,027$). In patients, who completed treatment per protocol, higher level of *H. pylori* eradication in 2-nd group, treated under the mode of Omez 40-AC, in comparison to Omez 20-AC mode (98,2 and 83,1% respectively, $p=0,012$) was observed as well.

Conclusion. Drug interaction between clarithromycin and high or standard doses of proton pump inhibitor, included in the treatment mode, most likely, determine higher level of *H. pylori* eradication at 10-days course at Omez 40-AC combination vs Omez 20-AC.

Key words: eradication, *H. pylori*, omeprazole, clarithromycin, amoxicillin, drug interaction.

Введение

В январе 2014 г. в Киото (Япония) группой международных экспертов был принят Киотский протокол (Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis), отражающий глобальный подход во всем мире к инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1]. Эксперты достигли соглашения по 4 главным направлениям: 1) классификация хронического гастрита и дуоденита; 2) разграничение по клиническим признакам диспепсии, вызываемой *H. pylori*, от функциональной диспепсии; 3) диагностика гастрита; 4) эрадикация *H. pylori* (когда и как лечить больных гастритом, вызванном этим инфекционным агентом).

С нашей точки зрения, наиболее интересным оказалось мнение экспертов, касающееся проблемы эрадикации *H. pylori*. Было принято положение, согласно которому пациентам, инфицированным *H. pylori*, должна быть предложена эрадикационная терапия (уровень доказательств — высокий, степень доказательности — сильная, уровень консенсуса — 100%) [1].

Распространяя этот подход на широкие слои общества, эксперты приняли во внимание, что *H. pylori* является этиологическим фактором пептической язвы, рака желудка и атрофии слизистой желудка [2, 3], тесно связанным с развитием MALT-лимфомы желудка, диспепсии, гиперпластических полипов и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [4–7]. Не менее важным обстоятельством, обосновывающим необходимость эрадикации бактерии, является тот факт, что *H. pylori*-позитивные индивидуумы являются основным резерву-

аром для трансмиссии инфекции в любом сообществе [1]. Решение о проведении эрадикации *H. pylori* в обществе должно основываться на статистических данных, свидетельствующих об исходах нелеченной инфекции [8, 9].

Принимая решение о столь широком подходе к эрадикации *H. pylori*, эксперты руководствовались следующими соображениями.

Во-первых, *H. pylori* вызывает хроническое воспаление, исход которого для индивидуумов не может быть предсказан в настоящее время [1].

Во-вторых, в отличие от других хронических инфекций, этот человеческий патоген всегда является трансмиссивным, и поэтому инфицированные люди являются источниками распространения *H. pylori* в обществе.

В-третьих, несмотря на прогрессирующее повреждение слизистой оболочки желудка, явные клинические признаки (манifestация) заболевания отсутствуют; в диагностике нет предикторов, указывающих на риск появления того или иного исхода в течение жизни для любого индивидуума, его семьи или сообщества [1].

При обсуждении основных положений Маастрихт-4 были представлены прямые и косвенные доказательства повышения эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сочетании с антибиотиками (уровень доказательств 1b, степень доказательности D) [4]. Ранее было показано, что изменение режима назначения стандартных доз ИПП (однократный прием — дважды в день) привело к увеличению эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании

тройной терапии примерно на 5% [10, 11].

Цель исследования — сравнить эффективность эрадикации *H. pylori* при проведении терапии 1-й линии с использованием стандартных или высоких доз омепразола, назначаемых дважды в сутки в комбинации с амоксициллином и кларитромицином в течение 10 дней.

Критерии включения/невключения пациентов в исследование

В исследование включены пациенты обоего пола в возрасте от 20 до 63 лет, инфицированные *H. pylori* (позитивные по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования).

Критерии невключения больных в исследование:

- наличие осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, стеноз), развившихся во время текущего обострения или в недавнем прошлом (в течение предыдущего месяца);
- сопутствующий эзофагит;
- верифицированная эндоскопически язвенная болезнь желудка;
- проводимая ранее эрадикационная терапия, включавшая прием ИПП и два антибиотика в течение предыдущего месяца до начала текущего исследования;
- проводимые ранее хирургические вмешательства на пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке;
- аллергические реакции к препаратам, включенных в эрадикационную терапию;
- прием аспирина или нестероидных противовоспалительных средств;
- беременность или лактация.

Дизайн исследования

Эндоскопия. Всем пациентам до начала терапии выполняли эндоскопическое исследование с проведением биопсии и последующим исследованием материала, полученного из тела и антрального отдела желудка. Повторное эндоскопическое исследование проводили через 4 нед после окончания лечения. Цель эндоскопических исследований — определение *H. pylori*-инфицирования (первое исследование) и контроль эрадикации бактерии (второе исследование).

Определение внутригастральной кислотности (24-часовое мониторирование pH в желудке). Исходное 24-часовое мониторирование pH выполняли за 7 дней до начала исследования, старт которого проходил в одно и то же время — утром до приема пищи (около 8 часов), а окончание — в то же время через сутки. Повторное исследование проводили на 10-й день эрадикационной терапии после утреннего приема лекарственных средств.

24-часовой профиль pH в желудке определяли с использованием монокристаллического сурьмяного катетера и референсного электрода. Данные из регистратора (MicroDigrapper; Synectics Medical, Sweden) переносили в компьютер и анализировали с помощью специальных программ с вычислением стандартных показателей. Референсный электрод фиксировали на коже передней грудной стенки.

В течение 24 часов пациенты вели дневник, в котором отмечали время приема пищи, лекарственных средств, принятия горизонтального и вертикального положения тела, сна, появления изжоги, боли и других симптомов.

Эрадикация *H. pylori*. Пациенты, включенные в исследование, получали 10-дневную эрадикационную терапию, включающую генерик омепразола (Омес) по 20 мг 2 раза в сутки или по 40 мг 2 раза в сутки,

Амоксициллин (А) по 1000 мг 2 раза в сутки и Кларитромицин (К) по 500 мг 2 раза в сутки.

Определение приверженности к лечению (комплаенс) и проверка соблюдения предписанного режима приема лекарственных средств. COMPLIANCE определяли на основе расчета отношения, выраженного в процентах: количество употребленного препарата/должное количество назначенного препарата. Подсчет употребленных лекарственных средств проводили на основе учета возвращенных упаковок. Предписанный режим приема лекарственных средств и продолжительность эрадикации проверяли по дневнику пациента.

Определение *H. pylori*-статуса. Наличие *H. pylori* в биопсийном материале определяли двумя методами: морфологическим — с окраской гистологических срезов по Гимзе и с использованием быстрого уреазного теста. Эрадикация *H. pylori* считалась успешной на основе совпадения негативных результатов обоих методов через 4 нед после окончания терапии.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов. Математическую обработку результатов проводили с использованием статистической программы SPSS 17.0. Показатели в исследуемых группах сравнивали на основе расчета 95% доверительного интервала для различий между уровнями эрадикации. Полученные результаты анализировали с использованием двух методов: с учетом пациентов, завершивших протокол исследования (per protocol, PP) и среди всех пациентов, включенных в исследование (intention-to-treat, ITT).

Результаты исследования

В исследование вошли 120 пациентов (ITT), полностью соответствующих критериям включения (45% мужчин и 55% женщин). 1-ю группу (60 человек) состави-

ли пациенты, получившие Омез по 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с амоксициллином и кларитромицином в течение 10 дней; во 2-ю группу (60 пациентов) вошли больные, получавшие Омез по 40 мг 2 раза в сутки в комбинации с амоксициллином и кларитромицином в течение 10 дней. Дальнейшему анализу (PP) подверглись результаты, полученные у 57 (Омес 40–АК) и 59 (Омес 20–АК) пациентов, завершивших протокол исследования.

Эрадикация *H. pylori*. Во 2-й группе больных, получавших Омез 40–АК, эрадикация *H. pylori* наступила у 56 (93,3%) пациентов, включенных в исследование (ITT) и у 56 (98,2%) из 57 пациентов, завершивших лечение по протоколу.

В 1-й группе эрадикация *H. pylori* наступила у 49 (81,6%) пациентов, включенных в исследование (ITT), и у 49 (83,1%) из 59, завершивших лечение.

При сравнении эффективности терапии (ITT) отмечен достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* во 2-й группе, по сравнению с пациентами 1-й группы (93,3 и 81,6% соответственно, $p=0,027$). Среди прошедших полный курс лечения по протоколу высокий уровень эрадикации *H. pylori* во 2-й группе был также выше, чем в 1-й группе (98,2 и 83,1% соответственно, $p=0,012$).

Определение внутригастральной кислотности. После 10-дневного курса терапии доля времени с $\text{pH}<4$ в течение суток у больных 2-й группы достоверно не отличалась от аналогичных показателей 1-й группы (табл. 1). Данные выводы имели место как в группе пациентов, имевших намерение завершить курс терапии (ITT), так и в группе пациентов, завершивших ее в соответствии с протоколом (PP).

Обсуждение результатов исследования

Эрадикация бактерии *H. pylori* всегда является нужным и необходимым этапом терапии,

Среднее значение внутригастрального рН<4/24 (%) при различных видах анализа (ИТТ и РР) у больных, принимавших в течение 10 дней разные дозы ИПП

Признак	Группа больных	
	1-я	2-я
Среднее значение внутригастрального рН<4/24 ч, % (в анализе ИТТ)	19,6	20,1
Среднее значение внутригастрального рН<4/24 ч, % (в анализе РР)	21,1	18,7

так как она останавливает прогрессию повреждений *слизистой оболочки желудка* (СОЖ), уменьшает резервуар инфицированных субъектов, а также снижает или предупреждает развитие *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Максимальная полезность эрадикации проявляется у индивидуумов, у которых *H. pylori*-индуцированные повреждения СОЖ не находятся в стадии прогрессии (т. е. в отсутствие атрофии) [1]. В странах, где отмечен невысокий уровень заболеваемости *раком желудка* (РЖ), неатрофический гастрит диагностируется у подавляющего большинства лиц молодого возраста. Эрадикация *H. pylori* у подростков и лиц молодого возраста способствует снижению или предупреждению передачи инфекции их детям [12].

Заболеваемость РЖ увеличивается с возрастом — суррогатным маркером, отражающим прогрессию атрофии СОЖ в зависимости от времени существования хронического гастрита. Риск развития РЖ увеличивается по экспоненте в том случае, когда развивается прогрессия атрофии СОЖ и ее выраженность. С молекулярно-генетической точки зрения, РЖ является многоэтапным процессом генетической нестабильности, в процессе которого раковые клетки накапливают мутации в кодируемых регионах, происходит перегруппировка соматических генов, появляются эпигенетические изменения (метилирование) [1, 2, 13]. Современные исследования показывают, что эрадикация *H. pylori* останавливает прогрессию повреждений генов и снижает или элиминирует

те молекулярно-генетические повреждения, ассоциированные с инфекцией, которые ранее привели к росту генетической нестабильности в клетках СОЖ. Это показано в отношении *H. pylori*-ассоциированных повреждений (разрывов) двухцепочной спирали ДНК [14], нарушений репарации ошибок ДНК (mismatch repair) [15], альтерации нуклеотидов, вовлекаемых в развитие мутаций ДНК [16], и др.

Известно, что уровень эрадикации *H. pylori* определяется совокупностью нескольких факторов: приверженностью (комплаенс) пациента к проводимой терапии, резистентностью к антибиотикам, полиморфизмом цитохрома CYP2C19 и интерлейкина 1-β, внутригастральной кислотностью, межлекарственным взаимодействием.

S.S. Kao и соавт. [17] провели многофакторный анализ, установивший, что приверженность к терапии является единственным независимым клиническим фактором, влияющим на эффективность эрадикации *H. pylori*. В проведенном нами исследовании в обеих сравниваемых группах отмечалась высокая приверженность пациентов к проводимой терапии (количество больных, завершивших исследование, было сходным — 57 и 59 человек).

В мета-анализе A. Villoria и соавт. [18] сравнили эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании стандартных или высоких доз ИПП в сочетании с кларитромицином и амоксицилином/тинидазолом, назначаемых дважды в сутки в течение 7 дней. Мета-анализ подтвердил гипотезу

о повышении эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ИПП в сравнении со стандартными (74%; 95%CI: 71–77% и 82%; 95%CI: 78–84%). Авторы отнесли этот умеренный эффект увеличения эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ИПП за счет более высокого уровня супрессии кислотной продукции желудка.

Н.В. Захарова впервые в России апробировала интенсифицированную схему эрадикации *H. pylori*, включавшую омепразол по 20 мг 4 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 500 мг 4 раза в сутки у больных хроническим гастритом, сочетающимся с язвенной болезнью [19]. Лечение проводилось в течение 10 дней. Эрадикация была достигнута в 95% случаев (ИТТ, РР). У больных язвенной болезнью со стандартным режимом (дозой) назначения ИПП — в 84% случаев.

Тем не менее, наши данные не подтверждают гипотезу о том, что более высокий уровень эрадикации *H. pylori* достигается более высоким уровнем ингибирования желудочной секреции при использовании высоких доз ИПП. Так, в обеих группах пациентов средний уровень кислотной супрессии в течение суток оказался одинаково высоким, не отличаясь друг от друга.

Известен факт: эффективность эрадикации *H. pylori* зависит от метаболизма ИПП в печени, в частности от наличия или отсутствия полиморфизма цитохрома CYP2C19 [20]. С теоретических позиций стандартные дозы ИПП должны быть недостаточны для обеспечения должного уровня ингибирования рН в желудке вследствие их экстенсивного метаболизма в печени у отдельных индивидуумов — «быстрых метаболизаторов». В свою очередь быстрый метаболизм ИПП может стать причиной быстрой деградации антибиотиков в кислой среде желудка вследствие неадекватного уровня супрессии кислотообразования, а сниже-

ние концентрации антибиотиков в слизи и ткани СОЖ — стать причиной низкого уровня эрадикации *H. pylori* [21]. Поэтому вполне справедливо, на наш взгляд, предположение, что в условиях такого метаболизма использование в схемах эрадикации *H. pylori* больших доз ИПП будет более эффективно, чем при назначении стандартных доз [22]. Эти работы [10, 18, 19, 22] легли в основу гипотезы, что изменение режима дозирования, увеличение суточной дозы ИПП и продолжительности терапии позволят нивелировать эффект быстрого метаболизма ИПП.

Вероятно, полученные нами различия в степени эрадикации *H. pylori* при использовании схем со стандартными и высокими доза-

ми ИПП, могут быть объяснены межлекарственным взаимодействием омепразола и кларитромицина. Показано, что ингибирование кислотообразования омепразолом обуславливает повышение концентрации кларитромицина в ткани желудка [23, 24]. Оба компонента эрадикационной схемы метаболизируются в печени одним и тем же цитохромом, и, следовательно, могут мешать распаду друг друга, обуславливая прирост концентрации в тканях. Рост концентрации кларитромицина в ткани желудка обеспечивает лучшее противомикробное действие, и в конечном счете — лучший эффект эрадикации.

Возможно, высокие дозы ИПП обеспечивают прямой эффект на

жизнедеятельность *H. pylori*. Так, показана антимикробная активность омепразола, рабепразола, лансопразола по отношению к культуре бактерий [25, 26].

Выводы

1. Безусловно, ингибирование кислотной продукции желудка является важным элементом терапии, включающей кислоточувствительные антибиотики.

2. В целях повышения эффективности эрадикации *H. pylori* Маастрихт-4 рекомендует назначать увеличенные дозы ИПП в схемах, включающих ИПП, кларитромицин, амоксициллин/метронидазол [4].

Список литературы

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015 Sep; 64(9):1353-67.
2. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Доказательства *H. pylori*-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16 (5):82-90.
3. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Значение геномной гетерогенности штаммов *H. pylori* в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2000; 10 (3):7-11.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al.; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus. Report Gut 2012 May; 61(5):646-64.
5. Maayyedi P., Soo S., Deeks J.J., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2011;16 (2):CD002096.
6. Annibale B., Sprile M.R., D'ambra G., et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:625-34.
7. Franchini M., Vescovi P.P., Garofano M., et al. *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. Semin in Thromb Hemost 2012; 38:463-8.
8. Котелевец С.М., Розенберг Т.Г., Пасечников В.Д., и др. Скрининг и диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных с синдромом диспепсии. Рос мед вести 2004; 9(3):25-9.
9. Пасечников В.Д., Машенцева Е.А., Журбина Н.В. Воспалительный и иммунный

ответы слизистой оболочки желудка на *Helicobacter pylori* при язвенной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1998; 8(3):41-5.

10. Valve M., et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Aliment Pharm-macol Ther 2002; 16:1149-56.

11. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010; 59:1143-53.

12. Щербаков П.Л., Эрдес С.И., Щербакова М.Ю., Корниенко Е.А., Логвинова А.И., Файзуллина Р.А., Аминова А.И., Пасечников В.Д. Применение нифуроксазида в эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний у детей. Инфекционные болезни 2008; 6(3):98-101.

13. Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Fedorov E., Kikuste I., Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. World J Gastroenterology 2014; 20(38):13842-62.

14. Toller I.M., Neelsen K.J., Steger M., et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. Proc Natl Acad Sci 2011;108:14944-9.

15. Kim J.J., Tao H., Carloni E., et al. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. Gastroenterology 2002;123:542-53.

16. Matsumoto Y., Marusawa H., Kinoshita K., et al. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. Nat Med 2007; 13:470-6.

17. Kao S.S., Chen W.C., Hsu P.I., et al. 7-Day Nonbismuth-Containing Concomitant Therapy Achieves a High Eradication Rate for *Helicobacter pylori* in Taiwan. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012:463985.

18. Villoria A., et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28:868-77.

19. Захарова Н. В. *Helicobacter pylori*-ассоциированные хронические гастриты (патогенез, возможности дифференцированной терапии). Авто-реф. дисс. док. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009.

20. Yang J.C., Lin C.J. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010; 6:29-41.

21. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: present and future. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2012; 3:68-73.

22. Graham D.Y., Javed S.U., Keihaniyan S., Abudayyeh S., Opekun A.R. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-*H. pylori* therapy: studies from the United States. J Gastroenterol 2010; 45:816-20.

23. Gustavson L., Kaiser J., Edmonds Am Locke C., et al. Effect of omeprazole on gastric concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1147-50.

24. Pedrazzoli J., Calafatti S., Ortiz R., et al. Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals. Scand J Gastroenterol 2001; 36:1248-53.

25. Nakao M., Malfertheiner P. Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and pantoprazole against *Helicobacter pylori*. Helicobacter 1998; 3:21-7.

26. Kawakami Y., Akahane T., Yamaguchi M., Oana K., Takahashi Y., Okimura Y., Okabe T., Gotoh A., Katsuyama T. In vitro activities of activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:458-61.

Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии

Е.А. Агеева¹, С.А. Алексеенко²

¹КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 3» Минздрава Хабаровского края

²ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

Агеева Елена Афанасьевна — врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 3» Минздрава Хабаровского края. Контактная информация: 680000, г. Хабаровск, ул. Дикопольцева, д. 34, КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 3»; ageevae2004@yandex.ru

Алексеенко Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, ДВГМУ, кафедра госпитальной терапии, sergey.alekseenko@dkb_dv.ru

Цель исследования. Оценить эффективность пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» (LOLA) при лечении гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Материал и методы. Проведено открытое клиническое исследование с целью оценки эффективности LOLA при лечении 37 пациентов с гипераммониемией при хронических заболеваниях печени (стадия фиброза 1–2).

Результаты. Отмечено положительное влияние лечения на уровень аммиака в крови и время выполнения теста связывания чисел (ТСЧ). Через 4 нед лечения LOLA уровень аммиака снизился с $56,1 \pm 6,2$ до $34,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p < 0,01$), время выполнения ТСЧ — с $59,1 \pm 0,7$ до $39,2 \pm 0,5$ с ($p < 0,001$).

Выводы. Гипераммониемия, выявляемая у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, сопровождается увеличением времени выполнения ТСЧ (более 40 с). В результате лечения пероральной формой LOLA в течение 4 нед снизился уровень аммиака в крови и улучшились показатели ТСЧ.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, гипераммониемия, тест связывания чисел, L-орнитин-L-аспартат.

Application of the oral «L-ornithine-L-aspartate» at hyperammoniaemia at chronic liver diseases at precirrhotic stage

Ye.A. Ageyeva, S.A. Alekseyenko

Aim of investigation. To estimate efficacy of the oral «L-ornithine-L-aspartate» (LOLA) for treatment of hyperammoniaemia at precirrhotic stage of chronic liver diseases.

Material and methods. Open clinical trial was carried out to estimate efficacy of LOLA at treatment of 37 patients with chronic liver diseases (fibrosis stage 1 to 2) and hyperammoniaemia.

Results. Positive treatment according to blood ammonia level and time of *number connection test* (NCT) performance was marked. In 4 wks of LOLA treatment ammonia level has decreased from $56,1 \pm 6,2$ to $34,7 \pm 4,2$ mcmol/l ($p < 0,01$), time of NCT performance – from $59,1 \pm 0,7$ to $39,2 \pm 0,5$ ($p < 0,001$).

Conclusions. Hyperammoniaemia at precirrhotic stage of chronic liver diseases, is accompanied by increase of NCT performance time (over 40 s). Oral LOLA treatment for 4 wks results in decrease of blood ammonia level and improvement of NCT scores.

Key words: chronic liver diseases, hyperammoniaemia, tests of linkage of numbers, L-ornithine-L-aspartate.

Введение

Печень играет основную роль в метаболизме аммиака. В связи с этим у пациентов с хроническими заболеваниями печени может наблюдаться гипераммониемия. Получены данные, согласно которым у многих пациентов с хроническими заболеваниями печени повышен уровень аммиака в крови при отсутствии клинических признаков печеночной энцефалопатии [1]. В связи с этим представляет интерес использование результатов определения уровня аммиака в крови для контроля эффективности различных видов лечения [2]. Препарат *L-орнитин-L-аспартат* (LOLA), применяемый в лечении печеночной энцефалопатии, достоверно снижает уровень аммиака в крови при приеме внутрь [3–7].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности пероральной формы LOLA при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Материал и методы исследования

Проведено открытое клиническое исследование с целью оценки эффективности LOLA, в которое были включены 37 пациентов (11 мужчин и 26 женщин, средний возраст $42,5 \pm 6,8$ года) с хроническими заболеваниями печени (16 — с хроническим вирусным гепатитом С, 21 — с жировой болезнью печени), характеризовавшимися исходно повышенным уровнем аммиака в крови, минимальной степенью активности, стадией фиброза 1–2 (по данным эластометрии), находившихся на лечении в Городской клинической поликлинике № 3 г. Хабаровска. Анамнез заболевания составлял от 10 до 25 лет. Все больные принимали LOLA внутрь в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение 4 нед.

Концентрацию ионов аммиака в венозной крови (норма 11–35 мкмоль/л) определяли энзи-

матическим методом (BIOLABO REAGENTS, Франция) до и после курса лечения.

Когнитивную функцию исследовали с помощью *теста связи чисел* (ТСЧ; норма до 40 с) [8] до и после курса лечения.

Группу сравнения составили 17 практически здоровых добровольцев, у которых также определяли уровень аммиака в крови и проводили ТСЧ.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat-2000. Достоверность разности двух средних величин оценивали по *t*-критерию Стьюдента, в случае повторных измерений использовали парный критерий. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего значения ($\bar{x} \pm m_x$).

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень аммиака в крови у 17 практически здоровых лиц в группе сравнения составил $24,0 \pm 2,5$ мкмоль/л, т. е. находился в пределах нормы, а у включенных в исследование 37 пациентов исходно он был повышен

($56,1 \pm 6,2$ мкмоль/л). Различия показателей аммониемии в этих группах статистически достоверны ($p_1 < 0,01$). Через 4 нед лечения LOLA уровень аммиака в крови у пациентов с гипераммониемией достоверно снизился до $34,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p_2 < 0,01$; рис. 1).

Время выполнения ТСЧ у всех 17 практически здоровых лиц в группе сравнения составляло менее 40 с ($35,1 \pm 0,4$ с), а у всех включенных в исследование 37 пациентов до лечения оно превышало 40 с ($59,1 \pm 0,7$ с). Различия показателей времени выполнения ТСЧ в этих группах статистически достоверны ($p_1 < 0,001$). Через 4 нед лечения время выполнения ТСЧ у пациентов с гипераммониемией достоверно уменьшилось до $39,2 \pm 0,5$ с ($p_2 < 0,001$; рис. 2). Увеличение времени выполнения ТСЧ (более 40 с), как правило, выявляют у пациентов с печеночной энцефалопатией [8].

Таким образом, нами установлено, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии наблюдается гипераммониемия. Результаты проведенного исследования подтверждают данные других авторов [9]. В связи тем что у всех обследованных 37 пациентов с гипераммониемией исходно наблюдалось увеличение времени выполнения ТСЧ (более 40 с), мы считаем целесообразным проведение ТСЧ у больных с хроническими заболеваниями печени на ранних стадиях фиброза.

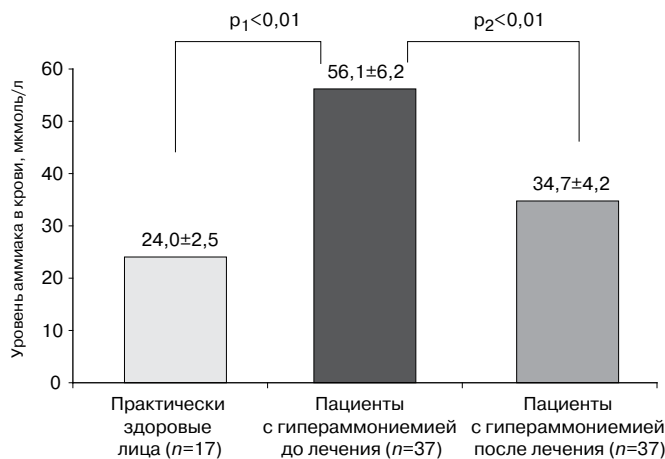


Рис. 1. Уровень аммиака в крови.

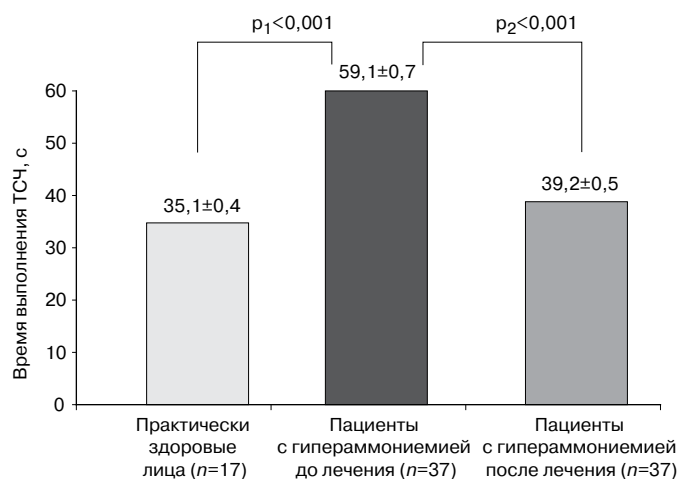


Рис. 2. Время выполнения ТСЧ.

В том случае, если время выполнения теста более 40 с, нужно определить уровень аммиака в крови. При выявлении гипераммониемии необходимо в течение 4 нед провести курс лечения пероральной формой LOLA по 3 г 3 раза в день с целью нормализации уровня

аммиака в крови и улучшения когнитивных функций.

Гипераммониемия является основным фактором развития и прогрессирования печеночной энцефалопатии [4, 7, 10], поэтому необходимо дальнейшее изучение клинического значения раннего

выявления гипераммониемии и ее коррекции LOLA.

Выводы

1. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии и сопровождается увеличением времени выполнения теста связывания чисел (более 40 с).

2. Лечение пероральной формой LOLA в течение 4 нед приводит к снижению уровня аммиака в крови и улучшению показателей теста связывания чисел.

3. Данные о целесообразности раннего выявления гипераммониемии и ее коррекции LOLA представляют интерес для дальнейшего проведения исследований с целью изучения возможностей профилактики развития и прогрессирования печеночной энцефалопатии.

Список литературы

1. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Lente F.V., Arroliga A.C., Mullen K.D. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114:188-93.
2. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K., Weissenborn K., Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association of the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology* 2014; 60:715-34.
3. Бацков С.С., Суханос Ю.А. Эффективность лечения больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией препаратом «L-орнитина L-аспартат». *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2015; 1:37-41.

4. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2013; 2:1-9.

5. Шульпекова Ю.О., Федосьина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Опыт применения препарата «Гепа-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2005; 6:17-23.

6. Ong J.P., Oehler G., Kruger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Yaunossi Z.V. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Invest* 2011; 3:213-20.

7. Stauch S., Kircheis G., Adler G., Beckh K., Ditschuneit H., Gortelmeyer R., Hendricks R., Heuser A., Karoff C., Malfertheiner P., Mayer D., Rosch W.,

Steffens J. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28:856-64.

8. Маевская М.В., Федосьина Е.А. Лечение осложнений цирроза печени. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 64 с.

9. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2013; 5:3-8.

10. Буеверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2012; 6:3-10.

Результаты скринингового обследования населения Московской области на антитела к вирусу гепатита С с помощью орального экспресс-теста

П.О. Богомолов¹, А.О. Буеверов², М.В. Мациевич¹, О.С. Кузьмина¹,
Н.В. Воронкова¹, К.Ю. Кокина¹, Е.В. Федосова¹, Ю.Ю. Гумерова³, Е.Н. Черенкова⁴,
В.Д. Безносенко¹, Т.О. Хруленко⁵

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³ГБУЗ МО «Коломенская центральная районная больница»

⁴ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница»

⁵ООО «Щелковский гепатологический центр»

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы
и поликлинической терапии ФППОВ, ведущий научный сотрудник НИО «Инновационная терапия»
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: bcl72@yandex.ru

Цель исследования. Оценить распространенность инфицирования населения Московской области вирусом гепатита С (HCV) с помощью орального экспресс-теста.

Материал и методы. В рамках программы массового скрининга жителей Московской области на наличие антител к HCV обследовано 1429 человек из 6 районов Подмосковья (средний возраст $44,5 \pm 14,4$ лет). При проведении оральное экспресс-теста на антитела к HCV «OraQuick» применялся непрямой горизонтально-проточный иммунный анализ с целью обнаружения антител к рекомбинантному ядерному антигену, а также неструктурным антигенам NS3 и NS4 с синтетическими пептидами вируса.

Результаты. Положительные результаты оральное экспресс-теста были зарегистрированы в 1,49–2,89% случаев, при этом средний показатель распространенности антител к HCV составил 2,36% (84,9% лиц с позитивным тестом — мужчины).

Выводы. Инфицированность HCV в Московской области существенно превышает статистические показатели. Экстраполируя полученные результаты на масштабы области, число больных хроническим гепатитом С может составить 90 000 человек, тогда как число зарегистрированных случаев — 10 000 человек.

Ключевые слова: антитела к вирусу гепатита С, оральное экспресс-тест, диагностика.

Results of Moscow region population screening for anti-HCV antibodies by oral express-test

P.O. Bogomolov, A.O. Buyeverov, M.V. Matsievich, O.S. Kuzmina, N.V. Voronkova,
K.Yu. Kokina, Ye.V. Fedosova, Yu.Yu. Gumerova, Ye.N. Cherenkova,
V.D. Beznosenko, T.O. Khrulenko

Aim of investigation. To estimate prevalence of *hepatitis C virus* (HCV) infection in population of the Moscow region by oral express-test.

Material and methods. Within the framework of mass screening program of Moscow region inhabitants for anti-HCV antibodies 1429 patients (mean age $44,5 \pm 14,4$ years) from 6 areas of Moscow suburbs were investigated. At oral express-test «OraQuick» for anti-HCV antibodies indirect lateral flow immuno-

assay for detection of anti-recombinant nuclear antigen antibodies, and for non-structural NS3 and NS4 antigens with synthetic viral peptides was applied.

Results. Positive results of oral express-test have been received in 1,49–2,89% of cases, thus the average prevalence prevalence of anti-HCV antibodies was 2,36% (84,9% of patients with positive test results were males).

Conclusions. The prevalence of HCV infection in Moscow region essentially exceeds statistical data. Extending results of original study to the scales of the region, number of patients with chronic hepatitis C should be 90 000, whereas the actual number of registered cases is 10 000.

Key words: anti-HCV antibodies, oral express-tests, diagnostics.

Число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) в мире оценивается цифрой 130–200 млн человек, однако истинные показатели распространенности этой болезни до настоящего времени точно не установлены. Так, по данным D. Fisher, среди 3,2 млн жителей США, носителей HCV, от 50 до 70% не знают о своей болезни [5]. По данным ВОЗ, от обусловленной HCV патологии печени ежегодно умирают более 350 000 человек [6].

Помимо поздних «печеночных» осложнений — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы — хронический гепатит С ассоциирован с повышенной частотой развития патологии других органов и систем, таких как сердечно-сосудистые заболевания, В-клеточная лимфома, сахарный диабет 2-го типа и другие [1, 4, 10]. Накапливаются данные об ускоренном прогрессировании на фоне хронической HCV-инфекции уже существующих заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа [3].

Несмотря на проводящийся в медицинских учреждениях скрининг на HCV-инфекцию, можно с уверенностью предполагать наличие значительной части популяции, инфицированной вирусом и не подозревающей об этом. Следовательно, весьма актуален вопрос широкого внедрения простого и надежного метода диагностики гепатита С, способного выявить «латентных» пациентов и тем самым предотвратить развитие у них тяжелых поздних осложнений. Одной из наиболее перспективных разработок в этом направлении является создание

оральных экспресс-тестов, позволяющих обнаруживать антитела к HCV в слюне.

Тест «OraQuick HCV Rapid Antibody Test» (OraSure Technologies, Inc., США) позволяет определять антитела к HCV в различных средах, таких как околослезевая слюна, капиллярная кровь, венозная кровь, плазма и сыворотка крови.

По сравнению с традиционными методами, оральный экспресс-тест «OraQuick» определения антител к HCV обладает следующими преимуществами:

- не требует применения специального оборудования;
- нет необходимости брать для исследования кровь;
- результат может быть получен через 20–40 мин;
- процедура забора материала для исследования безболезненна;
- простота выполнения экспресс-теста;
- компактный размер прибора для проведения теста;
- безопасность [6].

Большинство пациентов отмечает удобство, быстроту и безболезненность в ходе выполнения слюнного теста по сравнению со стандартными методами исследования, связанными забором венозной крови [2, 7].

В корейском исследовании диагностическая точность орального экспресс-теста «OraQuick» оценивалась у 137 пациентов с установленным диагнозом гепатита С и 300 здоровых доноров. В качестве контрольных тестов использовались наборы для хемилуминисцентного и иммуноферментного анализа. Чувствительность

и специфичность теста «OraQuick» составили соответственно 97,8% (95% доверительный интервал 93,2–99,4%) и 100% (95% доверительный интервал 98,4–100%). Перекрестной реактивности с интерферирующими факторами (билирубин, гемоглобин, липиды, ревматоидный фактор, другие вирусы и т. д.) отмечено не было [2].

В других работах наблюдались схожие результаты [6, 7, 9]. Более того, недавно опубликованный мета-регрессионный анализ установил наивысшую чувствительность и специфичность теста «OraQuick» по сравнению с другими экспресс-тестами [8].

Цель исследования — оценить распространенность инфицирования населения Московской области вирусом гепатита С с помощью орального экспресс-теста.

Материал и методы исследования

В рамках программы массового скрининга жителей Московской области на наличие антител к HCV обследовано 1429 человек из 6 районов Подмосковья. Средний возраст тестируемых составил $44,5 \pm 14,4$ года. На проведение экспресс-анализа чаще соглашались лица женского пола, которых оказалось чуть более $\frac{2}{3}$ от общего числа обследованных (997 женщин и 432 мужчины).

При проведении орального экспресс-теста на антитела к HCV «OraQuick» применялся непрямой горизонтально-проточный иммунный анализ с целью обнаружения антител к рекомбинантному ядер-

Консолидированный отчет о результатах скрининга населения в 6 районах Московской области на наличие антител к вирусу гепатита С (июнь–июль 2015 г.)

Район Московской области	Число тестируемых, абс.	Гендерный состав (мужчины/женщины), абс. число	Средний возраст, годы	Частота положительных результатов теста, %	Гендерный состав с положительным результатом теста (мужчины/женщины), %	Средний возраст лиц с положительным результатом теста, годы
Домодедово	311	56 / 255	43,4±12,9	2,89	66,6 / 33,3	50,3±18,0
Щелково	110	20 / 90	40,7±12,1	1,82	100 / 0	36,5±6,4
Клин	282	104 / 178	45,4±14,0	2,8	62,5 / 37,5%	37,0±10,4
Мытищи	84	47 / 37	43,8±14,5	2,3	100 / 0	25,0±9,9
Коломна	469	165 / 304	44,3±13,4	1,49	100 / 0	34,6±5,9
Дубна	173	40 / 133	49,6±19,4	2,89	80 / 20	42,4±9,7
Итого	1429	432 / 997	44,5	2,36	84,9 / 15,1	37,6

ному антигену, а также неструктурным антигенам NS3 и NS4 с синтетическими пептидами вируса.

Тесты проводились согласно указаниям производителя. За 15 мин до забора слюны испытуемые не употребляли пищу и любые напитки, включая питьевую воду. В случае использования средств по уходу за полостью рта процедура проводилась не ранее чем через 30 мин. Образцы слюны отбирались путем проведения по деснам подушечкой для сбора образцов по внешней стороне верхней и нижней десен (допустимо использовать обе стороны подушечки). Тест-устройство помещалось во флакон с проявляющим раствором. Результаты анализировались через 20–40 мин; достоверность каждого теста подтверждалась встроенным прибором контроля.

Если на устройстве проявлялась только одна линия в С-зоне — результат считался отрицательным. В случае проявления двух линий, в С-зоне и Т-зоне, результат рассматривался как положительный и указывал на наличие антител к HCV.

Результаты исследования

Итоги скрининга представлены в таблице. Положительные результаты орального экспресс-теста были зарегистрированы в 1,49–2,89% случаев, при этом

средний показатель распространенности антител к HCV составил 2,36%. Примечательным оказался факт, что 84,9% лиц с позитивным тестом являлись мужчинами, а средний возраст лиц с положительным результатом обследования составил 37,6 лет. Следовательно, есть основания предполагать, что равное гендерное распределение обследуемых может увеличить данные по распространенности носительства антител к HCV.

Экстраполируя полученные результаты на масштабы Московской области, логично провести следующий расчет. Взрослое население Подмосковья составляет 5,4 млн человек, из них антитела к вирусу гепатита С, по результатам проведенного тестирования, могут быть обнаружены у 127 500. Больных хроническим гепатитом С из общего числа тех, у кого обнаружены антитела к HCV, оказывается около 70%, что может составить порядка 90 000 человек.

Обсуждение результатов исследования

Удобный для применения, простой и надежный оральный экспресс-тест может рассматриваться в качестве адекватной альтернативы традиционным методам выявления антител к HCV, что подтверждает опыт, накопленный в других странах. Так, в США из

4507 обследованных добровольцев антитела к HCV были обнаружены у 27 (0,6%) [5]. Казалось бы, низкая частота позитивных результатов теста должна рассматриваться через призму того факта, что эти лица считали себя здоровыми, не относились к группам риска и не имели каких-либо клинических проявлений болезни.

Жители Московской области, участвовавшие в скрининговой программе, также считали себя здоровыми и не подозревали о наличии у них маркеров HCV-инфекции. Результаты скрининга позволили установить, что основная группа риска инфицирования HCV представлена мужчинами трудоспособного возраста. На основании полученных данных можно также сделать косвенное предположение о большей приверженности молодых мужчин внутривенной наркомании, как одному из важнейших путей передачи инфекции.

Выводы

Проведение скрининговых программ по выявлению лиц с наличием антител к HCV позволит получить объективную информацию о распространенности заболевания, масштабах инфицирования как в отдельных районах Московской области, так и в Подмосковье в целом. Предполагаемое число больных хроническим гепатитом С (90 000 человек) относительно

но зарегистрированных случаев (10 000 больных) диктует необходимость модернизации системы первичного обследования граждан, включая в обязательный скрининговый перечень лабораторных показателей определение антител к HCV.

Полученный показатель распространенности заболевания является решающим в оценке прогнозируемых объемов необходимой лекарственной помощи населению Московской области в рамках программы глобальной ликвидации инфекции и профилактики разви-

тия жизнеугрожающих состояний, лечение которых может существенно превысить объемы финансовых затрат в будущем.

Список литературы

1. Ampuero J., Romero-Gómez M. Assessing cardiovascular risk in hepatitis C: an unmet need // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 2214–2219.
2. Cha Y.J., Park Q., Kang E.S. et al. Performance evaluation of the OraQuick hepatitis C virus rapid antibody test // *Ann. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 33. – P. 184–189.
3. Fallahi P., Di Domenicantonio A., Mazzi V. et al. Hepatitis C virus and type 1 diabetes // *Clin. Ter.* – 2013. – Vol. 164. – P. e437–444.
4. Fallahi P., Ferrari S.M., Colaci M. et al. Hepatitis C virus infection and type 2 diabetes // *Clin. Ter.* – 2013. – Vol. 164. – P. e393–404.
5. Fisher D.G., Hess K.L., Eryana E. et al. Comparison of rapid point-of-care tests for detection of antibodies to hepatitis C virus // *Open Forum Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 2(3): ofv101.
6. Gao F., Talbot E.A., Loring C.H. et al. Performance of the OraQuick HCV rapid antibody test for screening exposed patients in a hepatitis C outbreak investigation // *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 52. – P. 2650–2652.
7. Hayes B., Briceno A., Asher A. et al. Preference, acceptability and implications of the rapid hepatitis C screening test among high-risk young people who inject drugs // *BMC Public Health.* – 2014. – Vol. 25. – Vol. 14. – P. 645.
8. Khuroo M.S., Khuroo N.S., Khuroo M.S. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – e0121450.
9. Parisi M.R., Soldini L., Vidoni G. et al. Point-of-care testing for HCV infection: recent advances and implications for alternative screening // *New Microbiologica.* – 2014. – Vol. 37. – P. 449–547.
10. Tasleem S., Sood G.K. Hepatitis C associated B-cell non-Hodgkin lymphoma: clinical features and the role of antiviral therapy // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 134–139.

КПГГ № 6 - 2015 Г

Функциональные расстройства билиарного тракта в клинической практике: результаты Российского эпидемиологического исследования

Т.С. Оганесян, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Ю. Гончаренко

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

Оганесян Татьяна Сергеевна—кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: atut77@rambler.ru

Маев Игорь Вениаминович—доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Кучерявый Юрий Александрович—кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: proped@mail.ru

Гончаренко Александра Юрьевна—кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Цель обзора. Определение доли функциональных расстройств билиарного тракта (ФРБТ) в структуре заболеваний органов пищеварения по результатам опроса практикующих гастроэнтерологов и терапевтов из различных регионов России.

Материалы и методы. Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование, в ходе которого были опрошены 1634 врача из разных городов. Все врачи получили одинаковую анкету, в которой содержались вопросы: «Ставите ли Вы диагноз “функциональное расстройство билиарного тракта”? Какие препараты Вы используете в своей практике?» и т. д. Ответы на большинство из них предлагалось не выбирать из предложенных, а вписывать самостоятельно.

Результаты. Из опрошенных врачей—терапевтов и гастроэнтерологов—60% не ставят диагноз ФРБТ. Чаще всего в своей практике врачи используют желчегонные средства, из которых самый популярный «Хофитол» (70%), при этом спазмолитики назначают довольно редко: всего 36% респондентов назвали хоть один препарат из этой группы.

Выводы. Согласно полученным нами данным, для того чтобы оценить распространенность ФРБТ и провести эффективное современное лечение, практикующие врачи должны руководствоваться существующими международными и национальными рекомендациями.

Ключевые слова: функциональные расстройства билиарного тракта, III Римские критерии, функциональное расстройство желчного пузыря, желчегонные средства.

Functional disorders of biliary tract in clinical practice: results of the Russian epidemiologic study

T.S. Oganesyanyan, I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, A.Yu. Goncharenko

The aim of review. To define the frequency of functional disorders of biliary tract (FDBT) diagnostics in the pattern of digestive diseases according to results of inquiry of practical gastroenterologists and physicians from various regions of Russia.

Material and methods. Overall 1634 doctors from different cities of Russia have been interviewed within one-stage epidemiologic investigation. All doctors have received identical questionnaire

which contained questions, e.g.: «Do you diagnose functional disorders of biliary tract?», «Which drugs do you use in practice?», etc. Most of questions required filling the blank form, instead of multiple choice answers.

Results. Of all general practitioners and gastroenterologists who underwent inquiry 60% do not diagnose FDBT. Most often the practical doctors use cholagogue drugs of which «Chophytol» is the most popular (70%), antispasmodic drugs are prescribed quite rarely: no more than 36% of respondents named at least one agent of this group.

Conclusions. According to our data, to estimate FDBT prevalence and to carry out effective modern treatment, general practitioners should be guided by existing international and national guidelines.

Key words: functional disorders of biliary tract, Rome-III criteria, functional disorder of the gallbladder, cholagogue drugs.

Введение и дефиниция

Несмотря на то что в 2006 г. были предложены III Римские критерии по ведению пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта (ФРБТ), в клинической практике остается актуальной проблема верификации и лечения этой патологии.

В соответствии с III Римскими критериями выделяют следующие типы ФРБТ [1].

Е. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (СО)

Е1. Функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП).

Функциональное расстройство СО (ФРСО) подразделяют на:

Е2. Функциональное расстройство СО билиарного типа (ФБРСО)

Е3. Функциональное расстройство СО панкреатического типа (ФПРСО)

Согласно документу, главным диагностическим критерием ФРБТ является эпизодически возникающая абдоминальная боль:

- в эпигастральной области и/или в правом/левом верхнем квадранте живота;
- возникающая периодически (не каждый день);
- продолжительностью 30 мин и более;
- чаще возникает после еды (от 15 мин до 3 ч);
- становится постоянной и интенсивной, в связи с чем возникает необходимость прервать

повседневную деятельность пациента и обратиться к врачу;

- не уменьшается после дефекации, при изменении положения тела, после приема антацидов;
- исключены органические заболевания, вызывающие болевой синдром.

Возможные уточняющие критерии: сочетается с тошнотой и рвотой, иррадирует в спину и/или правую подлопаточную область, может возникать в ночное время (больной просыпается в середине ночи).

Ввиду отсутствия строго специфических признаков ФРБТ их трудно отличить от других заболеваний желудочно-кишечного тракта, а отсутствие диагностически значимых результатов объективного обследования и структурных изменений билиарного тракта при использовании скрининговых методов визуализации затрудняет практическое применение критериев диагностики. По-видимому, именно в связи с этим возникают сложности с определением истинной распространенности ФРБТ [2].

Эпидемиология

У 30% взрослого населения западных стран имеется селективная или, чаще, сочетанная функциональная патология органов пищеварения, при этом, по самым скромным оценкам, у половины из них диагностируют ФРБТ [3]. Однако истинная распространенность ФРБТ неизвестна. Согласно результатам крупного итальянского популяционного исследования, при

отсутствии конкрементов в желчном пузыре по данным *ультразвукового исследования* (УЗИ) органов брюшной полости абдоминальную боль, которую можно было бы классифицировать как билиарную, испытывали 7,6% обследованных мужчин и 20,7% женщин [4]. В другом исследовании у 28,3% пациентов, у которых отмечалась рецидивирующая абдоминальная боль по билиарному типу, признаков воспаления и конкрементов не обнаружено [5]. ФРБТ по билиарному типу (Е2) возникает не менее чем у 20% больных, перенесших холецистэктомию [6].

Материал и методы исследования

Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование с целью определения доли ФРБТ в структуре заболеваний органов пищеварения по мнению практикующих гастроэнтерологов и терапевтов из разных регионов России. Опрошены 1634 врача из следующих городов: Томск, Екатеринбург, Пермь, Уфа, Кемерово, Смоленск и область, Казань, Белгород, Иркутск, Тула, Нижний Новгород, Рязань, Омск, Саратов, Москва, Красноярск, Ярославль, Барнаул. Данные, полученные от 123 специалистов из других городов и регионов, были объединены в группу «Прочие» (табл. 1). Все врачи должны были заполнить анкету, содержащую вопросы, ответы на большинство из которых предлагалось не выбирать, а вписывать самостоятельно. Для статистической обра-

Таблица 1. Города, включенные в исследование

Город	Число опрошенных врачей
Томск	48
Екатеринбург	262
Пермь	108
Уфа	34
Кемерово	25
Смоленск и область	82
Казань	195
Белгород	51
Иркутск	30
Тула	69
Нижний Новгород	108
Рязань	135
Омск	116
Саратов	48
Москва	74
Красноярск	19
Ярославль	95
Барнаул	12
Прочие	123
Всего...	1634

541 специалист имел стаж от 0 до 10 лет, 691 — от 11 до 20 лет, 21 год и больше практиковали 402 врача ($p=0,02$). Как видно из диаграммы, приведённой на рис. 3, при оценке данных по отдельным городам установлено, что в Екатеринбурге, Казани, Барнауле и «Прочих» городах было опрошено больше молодых специалистов, в Томске, Перми, Смоленске, Рязани, Ярославле — больше практикующих врачей со стажем работы от 11 до 20 лет.

Результаты исследования

На вопрос: «Ставите ли Вы диагноз “функциональное расстройство билиарного тракта”?» — положительный ответ дали 649 (40%) врачей, отрицательный — 985 (60%; $p=0,02$). При этом необходимо отметить, что достоверно чаще диагноз ФРБТ не выставляли в Казани и Рязани. В Перми этот диагноз не устанавливал никто из опрошенных врачей, и, как мы отмечали выше, у 57% пермских специалистов стаж работы составлял от 11 до 20 лет. В Иркутске и Красноярске, наоборот, все врачи утвердительно ответили на поставленный вопрос, стаж работы от 11 до 20 лет был соответственно у 47 и 37% (табл. 2). Таким

ботки данных использовали пакет Excel программы Microsoft Office XP.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, опрос проводили среди терапевтов и гастроэнтерологов. Во всех городах число терапевтов (1302, или 80%) было

больше ($p=0,019$), чем гастроэнтерологов (332, или 21%). Среди них женщин (1457, или 89%) было достоверно больше ($p=0,015$), чем мужчин (178, или 11%; рис. 2).

При установлении стажа работы получены следующие данные:

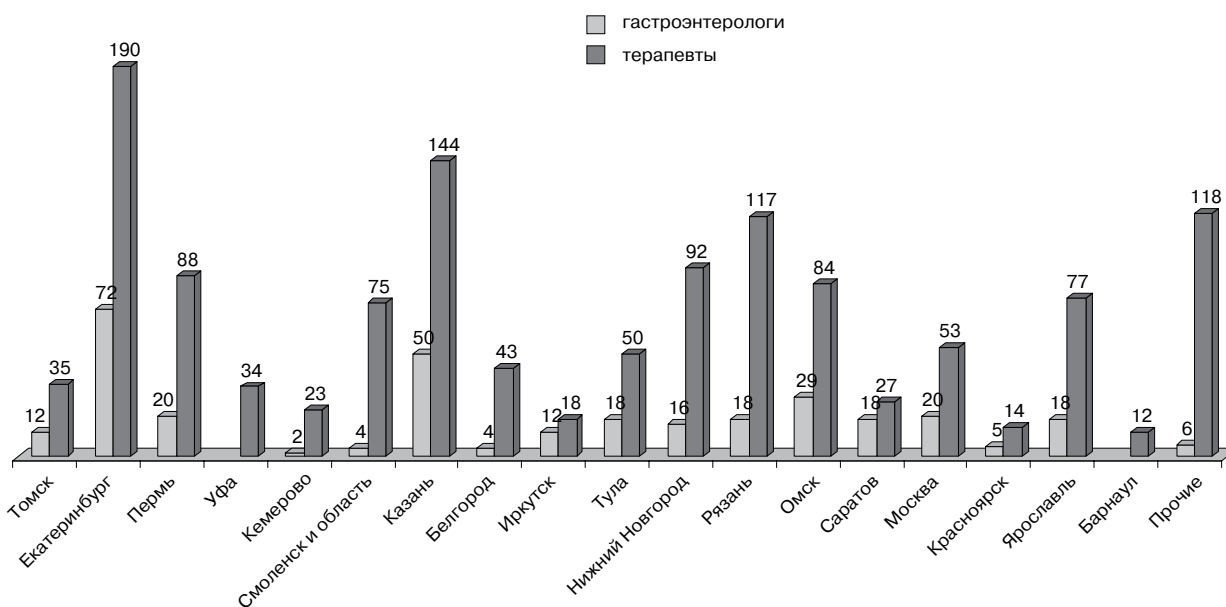


Рис. 1. Соотношение терапевтов и гастроэнтерологов среди опрошенных врачей.

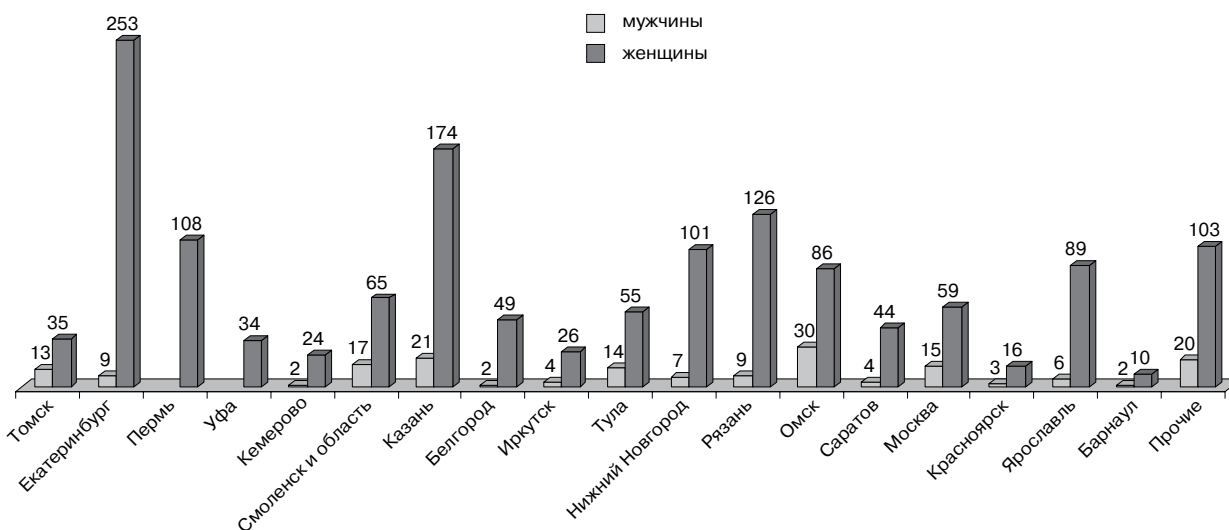


Рис. 2. Соотношение женщин и мужчин среди опрошенных врачей.

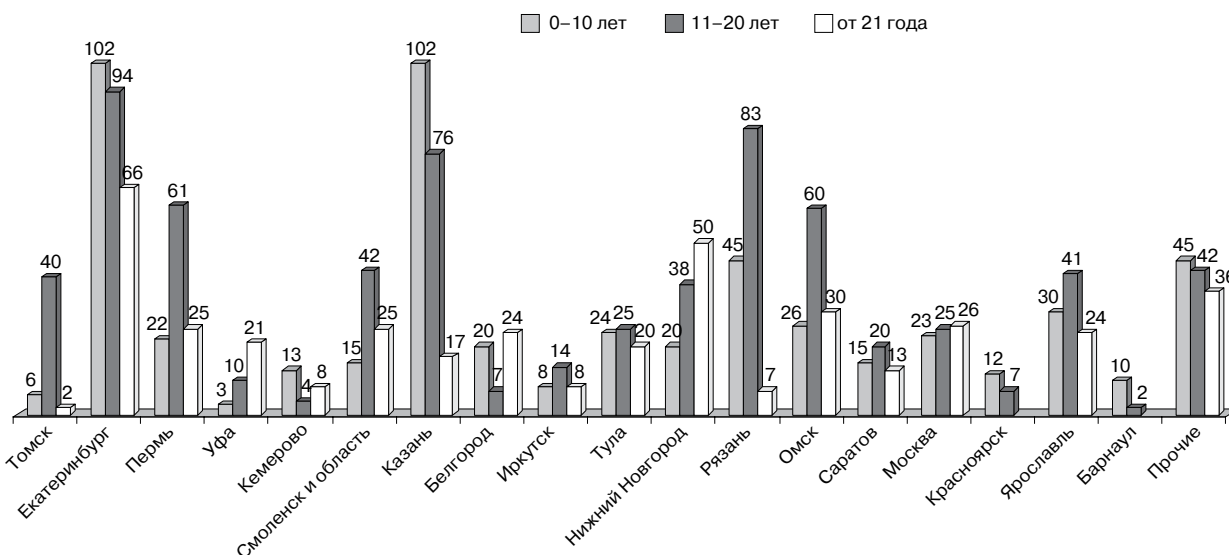


Рис. 3. Стаж работы опрошенных врачей.

образом, исходя из собранных нами данных, нельзя сделать вывод, что стаж работы может оказывать влияние на установление диагноза ФРБТ.

На вопрос: «Какие типы функциональных расстройств билиарного тракта встречаются в Вашей практике наиболее часто?»—были предложены варианты ответов согласно Римским критериям III (можно было выбрать несколько ответов). В результате получены следующие обобщенные данные (табл. 3):

- функциональное расстройство желчного пузыря—1178 (72%) респондентов, $p=0,02$ (здесь и далее p —статистическая досто-

верность по отношению к сумме оставшихся показателей);

- функциональное расстройство СО—531 (32%), $p=0,02$;
- функциональное расстройство СО билиарного типа—374 (23%), $p=0,02$;
- функциональное расстройство СО панкреатического типа—293 (18%), $p=0,03$.

Поскольку каждый врач мог выбрать несколько диагнозов, некоторые специалисты отмечали одновременно и ФРСО, и его отдельные типы, в результате чего число диагностировавших отдельные типы ФРСО (ФБРСО—374, ФПРСО—293) оказалось боль-

ше, чем полученный нами показатель диагностики ФРСО (531). Соответственно мы стали считать каждый тип ФРСО как отдельный диагноз и расчет проводить от общего числа опрошенных (1634).

Установлено, что в целом врачи чаще диагностируют ФРЖП. Отдельно по городам диагноз ФРЖП чаще ставят специалисты из Казани (95%; $p=0,03$) и Ярославля (99%; $p=0,02$), реже—из Екатеринбурга (27%; $p=0,05$). Диагноз ФРСО устанавливают редко (как было отмечено выше), этот диагноз — редкость для Екатеринбурга (20%), Смоленска (4%) и «Прочих» городов (4%; $p<0,05$).

Таблица 2. Частота установления диагноза ФРБТ

Город	Число опрошенных врачей, которые		p
	устанавливают диагноз ФРБТ, абс./%	не устанавливают, абс./%	
Томск	46/96	2/4	0,056
Екатеринбург	124/47	138/53	0,06
Пермь	0	108/100	0
Уфа	11/32	23/68	0,16
Кемерово	20/8	5/20	0,16
Смоленск и область	48/59	34/41	0,11
Казань	20/10	175/90	0,04
Белгород	30/59	21/41	0,14
Иркутск	30/100	0	0
Тула	30/44	39/57	0,12
Нижний Новгород	69/64	39/36	0,09
Рязань	1/0,7	134/99	0,01
Омск	72/62	44/38	0,09
Саратов	16/33	32/67	0,13
Москва	51/69	23/31	0,11
Красноярск	19/100	0	0
Ярославль	22/23	73/77	0,08
Барнаул	11/92	1/8	0,16
Прочие	29/24	94/76	0,07
Всего...	649/40	985/60	0,02

Таблица 3. Частота выявления разных типов ФРБТ

Город	ФРЖП	p	ФРСО	p	ФБРСО	p	ФПРСО	p
Томск	43	0,09	33	0,13	14	0,13	5	0,09
Екатеринбург	70	0,05	52	0,05	18	0,03	15	0,03
Пермь	88	0,07	20	0,07	20	0,07	0	0
Уфа	29	0,12	4	0,11	4	0,11	2	0,08
Кемерово	19	0,17	9	0,19	6	0,17	3	0,13
Смоленск и область	73	0,07	3	0,04	4	0,05	1	0,02
Казань	186	0,03	63	0,07	6	0,02	5	0,02
Белгород	41	0,11	6	0,09	13	0,12	10	0,11
Иркутск	27	0,11	24	0,14	11	0,17	3	0,11
Тула	56	0,09	18	0,1	25	0,11	10	0,08
Нижний Новгород	87	0,07	34	0,09	22	0,08	18	0,07
Рязань	110	0,07	99	0,07	109	0,07	90	0,08
Омск	93	0,07	95	0,07	79	0,08	70	0,09
Саратов	38	0,11	5	0,09	4	0,08	22	0,14
Москва	62	0,08	32	0,11	11	0,08	12	0,08
Красноярск	19	0	9	0,22	3	0,16	2	0,14
Ярославль	94	0,02	19	0,08	20	0,08	17	0,08
Барнаул	6	0,28	1	0,16	0	0	0	0
Прочие	37	0,08	5	0,03	5	0,03	8	0,04
Всего ...	1178	0,02	531	0,02	374	0,02	293	0,03

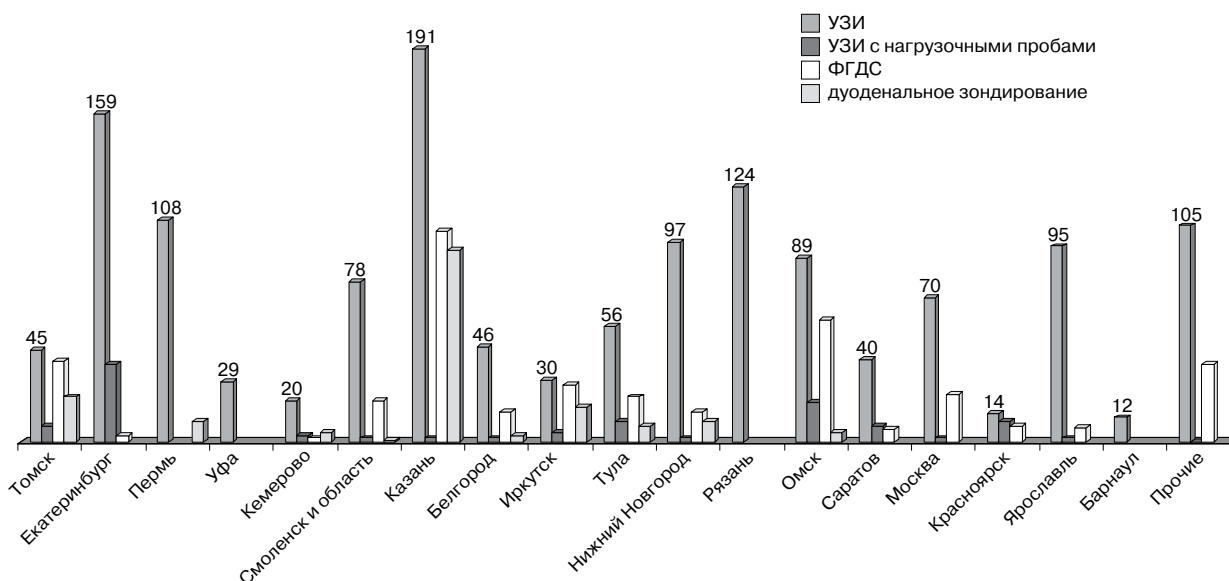


Рис. 4. Частота использования разных методов исследования для выявления ФРБТ.

Необходимо отметить, что ФБРСО часто диагностируют в Рязани и Омске (81 и 69% соответственно), но эти данные статистически не достоверны ($p=0,07$ и $0,08$).

Следующий вопрос анкеты— «Какие исследования Вы проводи-

те для выявления ФРБТ?» (рис. 4). Необходимо отметить, что до пересмотра III Римских рекомендаций эндоскопическую ретроградную холецистопанкреатографию в сочетании с манометрией СО рассматривали как «золотой стандарт» диагностики данной

патологии. В настоящее время, кроме оценки жалоб и сбора анамнеза (например, перенесенная холецистэктомия), в качестве лабораторно-инструментальных методов исследований рекомендуют провести анализ показателей печеночных трансаминаз,

Таблица 4. Частота использования желчегонных препаратов для лечения больных с ФРБТ

Город	Хофитол, абс.число/%	p	Другие желчегонные, абс. число/%	p
Томск	35/73	0,13	21/44	0,14
Екатеринбург	213/81	0,047	67/26	0,054
Пермь	74/69	0,09	72/67	0,08
Уфа	13/38	0,16	10/29	0,15
Кемерово	7/28	0,17	11/44	0,19
Смоленск и область	58/71	0,09	65/79	0,09
Казань	172/88	0,045	120/62	0,07
Белгород	31/61	0,13	28/55	0,13
Иркутск	20/67	0,17	13/43	0,18
Тула	34/50	0,12	45/65	0,11
Нижний Новгород	59/55	0,09	39/36	0,09
Рязань	92/68	0,08	15/11	0,05
Омск	110/95	0,04	61/53	0,09
Саратов	21/44	0,14	15/31	0,13
Москва	39/53	0,11	38/51	0,11
Красноярск	12/63	0,22	6/32	0,2
Ярославль	90/95	0,045	24/25	0,09
Барнаул	0	0	0	0
Прочие	67/54	0,09	35/28	0,08
Всего ...	1147/70	0,02	685/42	0,02

прямого билирубина и амилазы/липазы крови, УЗИ брюшной полости. К скрининговым тестам также относится УЗИ с нагрузочными пробами. Обязательно отсутствие так называемых симптомов «красного флага»: анемия, уменьшение массы тела, субфебрилитет, возраст более 50 лет, отягощенный семейный анамнез (онкологические заболевания, целиакия, аутоиммунные заболевания у ближайших родственников).

В результате анализа анкет установлено, что 1408 (86%) врачей проводят УЗИ ($p=0,017$) и всего 113 (7%) — УЗИ с нагрузочными пробами, 390 (24%) — *фиброгастроудоденоскопию* (ФГДС), 182 (11%) — дуоденальное зондирование. Как видно из данных, представленных на рис. 4, в Ярославле, Барнауле, Перми, Иркутске врачи назначали только УЗИ.

Известно, что при ФРБТ требуется комплексное лечение, включающее средства, купирующие абдоминальную боль, улучшающие реологические свойства желчи, обеспечивающие восстановление поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, нормализацию проходимости и сократительной способности желчевыводящих путей. Необходимо предпринять меры для предотвращения развития осложнений, в том числе синдрома избыточного бактериального роста [7].

На вопрос: «Какие препараты Вы назначаете для лечения ФРБТ?» — врачи могли в качестве ответа указать, как фармакологическую группу, так и конкретные названия препаратов, которые они используют в повседневной практике, при этом каждый врач мог указать разные препараты одной фармакологической группы или вообще не уточнять их. Для статистической обработки мы объединили препараты по группам, отдельно сравнивали только полученные данные по хофитолу (самый распространенный ответ) против объединенных других желчегонных (табл. 4).

Как видно из полученных данных, в целом во всех городах врачи чаще назначают хофитол (в 70% случаев; $p=0,02$), а другие желчегонные препараты — достоверно реже (в 42%; $p=0,02$). Наиболее часто хофитол назначали специалисты из Ярославля и Омска (по 95%), Казани (88%), Екатеринбурга (81%). Другие желчегонные препараты реже всего назначали в Екатеринбурге и Рязани (соответственно 26 и 11%; $p=0,05$).

Кроме желчегонных препаратов (табл. 5), врачи применяют препараты *урсодезоксихолевой кислоты* — УДХК (в 38% случаев; $p=0,02$), спазмолитики (в 36%; $p=0,02$), прокинетики (в 4,4%; $p=0,01$), *эссенциальные фосфолипиды* — ЭФ (в 3%; $p=0,01$), другие препараты (антибиотики, про- и пребиотики, прочие «гепатопротекторы», ферменты и т. д.) назначают менее чем в 1% случаев. При этом только врачи из Казани достоверно чаще назначали УДХК (82%; $p=0,05$) и спазмолитики (51%; $p=0,03$) и редко — прокинетики 2% ($p=0,02$). В Перми и Уфе спазмолитики и прокинетики не используют для лечения ФРБТ. В Красноярске все врачи применяют различные спазмолитики. В Екатеринбурге, в отличие от других городов, прокинетики назначают 61% врачей ($p=0,03$).

Обсуждение полученных результатов

В результате анкетирования были получены впечатляющие данные: 60% опрошенных врачей — терапевтов и гастроэнтерологов — не ставят диагноз ФРБТ, что можно объяснить только недостаточной профессиональной оценкой клинической картины и незнанием международных критериев диагноза ФРБТ, а также отсутствием валидированного алгоритма диагностики. О трудностях верификации диагноза *дисфункции СО* (ДСО) свидетельствуют результаты специально спланированных исследований с проведением динамической манометрии СО, согласно которым

только у 60% пациентов с персистирующими симптомами нарушения функционирования билиарного тракта удается доказать наличие ДСО [8]. Помощь в правильной интерпретации диагноза ФРБТ может оказать разрабатываемый Российской гастроэнтерологической ассоциацией алгоритм диагностики хронической висцеральной абдоминальной боли [9].

О недостаточном внимании к данному диагнозу свидетельствует невысокая частота назначения УЗИ (86%), особенно с нагрузочными пробами (7%), для проведения которой не требуются инновационные технологии и новейшее диагностическое оборудование. Возможным объяснением полученных нами данных является преобладание врачей общей практики (80%) среди опрошенных, однако именно они являются первичным звеном при оказании медицинской помощи пациентам с ФРБТ. Согласно полученным нами данным, большая часть (72%) специалистов наблюдают в своей практике ФРЖП и всего 32% — ДСО.

Любопытно и полученные нами данные о фармакотерапии, назначаемой врачами при ФРБТ. Известно, что основной симптом ФРБТ — абдоминальная боль, однако спазмолитики назначают довольно редко: всего 36% респондентов назвали хоть один препарат из этой группы. При этом желчегонные препараты, в частности хофитол, используют 70% врачей. Частое назначение препарата понятно, поскольку его эффективность доказана. Так, в проведенном в Германии мультицентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании была установлена эффективность экстракта листьев артишока при функциональной диспепсии. В группе пациентов, получавших экстракт артишока, отмечены статистически значимое уменьшение выраженности симптомов диспепсии ($8,3 \pm 4,6$ и $6,7 \pm 4,8$ соответственно; $p < 0,01$) и улучшение качества жизни больных ($41,1 \pm 47,6$ и $24,8 \pm 35,6$; $p < 0,01$)

Таблица 5. Частота использования препаратов для лечения больных с ФРБТ

Город	УДХК, абс. число/%	р	Спазмолитики, абс. число/%	р	Прокинетики, абс. число/%	р
Томск	35/73	0,13	31/65	0,14	1/2	0,04
Екатеринбург	121/46	0,06	32/12	0,04	16/61	0,03
Пермь	65/60	0,09	0	0	0	0
Уфа	9/26	0,15	0	0	0	0
Кемерово	11/44	0,19	14/56	0,19	2/8	0,11
Смоленск и область	0	0	51/62	0,1	0	0
Казань	159/82	0,05	10/51	0,03	4/2	0,02
Белгород	7/14	0,09	37/73	0,12	3/5,9	0,06
Иркутск	25/83	0,13	22/73	0,16	0	0
Тула	12/17	0,09	48/70	0,11	1/1,4	0,03
Нижний Новгород	44/41	0,09	48/44	0,09	8/7,4	0,05
Рязань	1/0,7	0,01	85/63	0,08	0	0
Омск	64/55	0,09	62/53	0,09	1/0,9	0,02
Саратов	1/2	0,04	31/65	0,14	9/19	0,11
Москва	21/28	0,1	29/39	0,11	5/6,8	0,06
Красноярск	8/42	0,22	19/100	0	7/37	0,22
Ярославль	18/19	0,08	9/9	0,06	0	0
Барнаул	2/17	0,21	0	0	10/83	0,21
Прочие	26 (21)	0,07	63/51	0,09	4/3,3	0,03
Всего ...	629/38	0,02	591/36	0,02	71/4,4	0,01

Примечание. р — статистическая достоверность при сравнении одного показателя с двумя другими.

(опросник NDI) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Различия в эффективности плацебо и хофитола были достоверны уже на 1-й неделе исследования [10, 11].

Некоторые из опрошенных врачей отмечали, что назначают два желчегонных препарата одновременно, в то же время очень

редко (менее 1%) применяют антибактериальные препараты (рифаксимин), ферменты и другие препараты.

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для реальной оценки распространен-

ности ФРБТ и проведения эффективного современного лечения практикующим врачам необходимо руководствоваться существующими международными и национальными рекомендациями. Возможно, неточная оценка состояния больных объясняется также особенностями их ведения в системе обязательного медицинского страхования.

Список литературы

- Behar J., Corazzari E., Guelrud M. et al. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1498-509.
- Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта. *Лечащий врач* 2013; 4:52-60.
- Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130:1377-90.
- Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3561-8.

- GREPCO (The Rome group for epidemiology and prevention of cholelithiasis). The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. I. Prevalence data in men. *Hepatology* 1988; 8:904-6.
- Corazzari E., Shaffer E.A., Hogan W. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut* 1999; 45(Suppl. 2):48-54.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А. Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение. М.; 2010.
- Khshab M.A., Watkins J.L., McHenry L.Jr., Lazzell-Pannell L., Schmidt S., Sherman S., Lehman G.A., Fogel E.L. Frequency of sphincter of Oddi dysfunction in patients with previously normal sphincter of Oddi manometry studies. *Endoscopy* 2010 May; 42(5):369-74.

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Кучерявый Ю.А. и др. Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2014; 3:104-6.
- Holtmann G. et al. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six week placebo-controlled, double blind, multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1099-105.

Применение ультразвуковой эластографии для оценки риска развития осложнений цирроза печени

Н.Ю. Стукова¹, Е.А. Краснякова², С.В. Морозов³, Ю.А. Кучерявый^{1,4},
Е.А. Маевская⁴, И.В. Маев⁴

¹НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги».

²ООО «Лечебный центр», г. Москва.

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания», г. Москва.

⁴ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

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

Маевская Евгения Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: evgenia.maevskaja@yandex.ru

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Цель исследования. Определить возможности использования результатов *ультразвуковой эластографии печени* (УЭП) для оценки вероятности наличия осложнений у больных *циррозом печени* (ЦП) различной этиологии.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили результаты обследования 194 больных ЦП различной этиологии (алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, хронические вирусные гепатиты С, В и В+D). Проведен анализ наличия ряда осложнений ЦП: *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП), *печеночной энцефалопатии* (ПЭП), *декомпенсированного цирроза печени* (ЦПД) в стадии В и выше по Child–Pugh, *асцита*, а также *кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода* (КВРВП) в анамнезе. Оценена взаимосвязь этих осложнений и результатов УЭП с построением характеристических (ROC) кривых для выбора пороговых значений УЭП, при которых высока вероятность наличия указанных осложнений. Пороговые значения выбирали на основании оптимального соотношения «чувствительность — 1-специфичность». Оценка «работоспособности» выработанных критериев проведена с помощью анализа диагностических характеристик метода в отношении каждого из указанных осложнений ЦП.

Результаты. Наличие ВРВП выявлено у 52,6% больных, включенных в исследование, КВРВП — у 11,9%, асцит — у 25,8%, ПЭП — у 38,14%, ЦПД в стадии В или С — у 20,6%. Рассчитанные пороговые значения УЭП для определения вероятности наличия ПЭП составили 25,5 кПа, асцит — 28,8 кПа, ВРВП — 24,4 кПа, ЦПД (стадии В и выше по Child–Pugh) — 31,8 кПа, КВРВП в анамнезе — 34,1 кПа. Прогностическая ценность пороговых значений результатов УЭП для определения вероятности наличия различных осложнений ЦП варьировала от 75,7 до 92,5%, прогностическая ценность отрицательных результатов — от 70 до 92,9%.

Выводы. Представляется целесообразным использование предложенных пороговых значений УЭП для составления алгоритмов обследования и лечения больных ЦП различной этиологии.

Ключевые слова: цирроз печени, осложнения, оценка прогноза, ультразвуковая эластография печени, пороговые значения, асцит, печеночная энцефалопатия, варикозно-расширенные вены пищевода, кровотечения, шкала Child–Pugh.

Liver ultrasound elastography for estimation of liver cirrhosis complications risk

N.Yu. Stukova, Ye.A. Krasnyakova, S.V. Morozov, Yu.A. Kucheryavy,
Ye.A. Mayevskaya, I.V. Mayev

Aim of investigation. To determine potential of *ultrasound elastography of the liver* (LUE) for estimation of probability of complications at *liver cirrhosis* (LC) of various etiology.

Material and methods. One hundred ninety four patients with liver cirrhosis of various etiology (i.e. chronic viral hepatitis B, C or D, alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease) were examined. Presence of *varicose esophageal veins* (VEV), *hepatic encephalopathy* (HE), *decompensated liver disease* (DLD) of Child-Pugh stage B or higher, ascites, and past history of *esophageal varicose bleeding* (EVB) were analyzed. *Receiver operated curve* analysis (ROC) of the *liver stiffness measurements* (LSM) and presence of the mentioned conditions was performed to establish thresholds capable to predict these complications with the high rate of probability during primary examination of the patient. Threshold values of LSM were chosen according to optimal «sensitivity — 1-specificity» ratio. Chosen criteria were tested by estimation of the diagnostic capacity of the method in relation to each of the specified LC complications.

Results. Presence of VEV was found in 52,6% of enrolled patients, EVB — in 11.9%, ascites — in 25.8%, HE — in 38.14%, DLC of B or C stages — in 20.6% of them. Calculated LUE threshold value for the assessment of probability of HE was 25.5 kPa, ascites — 28.8 kPa, VEV — 24.4 kPa, DLC (Child-Pugh stage B and/or higher) — 31.8 kPa, EVB in past history — 34.1 kPa. Prognostic value of LUE threshold values for detection of various LC complications probability varied from 75.7 to 92.5%, prognostic value of negative results — from 70 to 92.9%.

Conclusions. LSM may be used to predict presence of several complications of LC. It seems reasonable to use the established thresholds of LSM to optimize management algorithms in patients with LC of different etiology.

Key words: liver cirrhosis, complications, prognosis estimation, liver stiffness measurement, liver elastography, threshold values, ascites, hepatic encephalopathy, varicose esophageal veins, bleeding, Child-Pugh score.

Введение

Фиброз печени — общий характерный симптом хронических заболеваний этого органа. Независимо от этиологии *цирроза печени* (ЦП) продолжительное накопление в ней протеинового внеклеточного матрикса приводит к нарушению архитектоники, гемодинамики и в конечном итоге к нарушению функции органа, развитию проявлений портальной гипертензии — формированию ЦП [1, 6, 15, 17, 20].

ЦП и его осложнения — одни из наиболее распространенных причин смерти населения в развитых странах, занимая пятое место среди наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на продолжительность жизни. По данным английских исследователей, средний возраст умерших от заболеваний печени составляет 59 лет, при этом качество жизни больных

ЦП в последние годы жизни существенно снижено [8]. Осложнения ЦП приводят не только к ухудшению качества жизни, но и к значительным экономическим затратам. Так, в США только прямые затраты здравоохранения на лечение больных ЦП составляют 1,4 млрд долларов в год [19].

Собственно как смертность, так и инвалидизация пациентов с хроническими заболеваниями печени обусловлены развитием тяжелого фиброза / ЦП вследствие прогрессирования основного заболевания и формирования его осложнений: асцита, *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП), *кровотечений из ВРВП* (КВРВП), *печеночной энцефалопатии* (ПЭП) [3]. Наличие любого из этих осложнений характеризует фазу декомпенсации ЦП, при этом прогрессирование декомпенсации может сопровождаться развитием других осложнений, таких как

рецидивные кровотечения, нарушение функции почек (гепаторенальный синдром, гипонатриемия, разведение, рефрактерный асцит), печеночно-легочный синдром и сепсис (спонтанный бактериальный перитонит) [14].

Средний риск прогрессирования заболевания и его декомпенсации составляет от 5 до 9% в год, однако он в значительной степени зависит от исходных признаков, наблюдающихся у больного [10]. Прогнозирование и стратификация рисков развития осложнений являются предметом научных исследований в течение более чем 50 лет. Только за последние 10 лет количество работ, в которых проведена оценка прогноза у больных ЦП, составило более 200, а количество предложенных моделей оценки прогноза в настоящее время более 50 [10]. При этом большая часть разработанных алгоритмов (например, такие широко использу-

емые методы, как оценка по шкале Child–Pugh и MELD) направлены в большей степени на оценку риска смерти больных ЦП, чем на прогноз течения заболевания.

Широкий интерес к данной проблеме свидетельствует о неудовлетворенности существующими алгоритмами оценки прогноза, а также о необходимости выработки более простой, клинически ориентированной, индивидуализированной стратегии, с помощью которой можно было бы с достаточной уверенностью прогнозировать исходы заболевания в определенный период времени у конкретного пациента. При этом предпочтительно, чтобы используемый метод был широко доступен, для получения результатов не требовалось много времени и набор применяемого в исследовании инструментария был ограничен [23].

Одним из методов, широко востребованных в настоящее время для оценки наличия и стадии фиброза печени, является *ультразвуковая эластография печени (УЭП)* [2, 4, 5, 9, 22]. В ряде работ продемонстрирована взаимосвязь результатов исследований, проведенных с использованием этого метода, и вероятности наличия тех или иных осложнений у больных ЦП, однако количество проведенных к настоящему времени исследований невелико [12, 16]. Кроме того, эти исследования были выполнены с использованием только результатов обследования больных вирусными гепатитами, что может ограничивать возможности использования их результатов в широкой клинической практике. Эти предпосылки явились основой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — определить возможности использования результатов ультразвуковой эластографии печени для оценки вероятности наличия тех или иных осложнений у больных циррозом печени различной этиологии.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили результаты обследования 194 больных ЦП различной этиологии, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (заведующий отделением — канд. мед. наук С.В. Черемушкин) в период с 2012 по 2015 г. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Наличие ЦП устанавливали на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования. Этиологию ЦП определяли с учетом анамнеза (злоупотребление алкоголем), выявления при лабораторном исследовании маркеров вирусных гепатитов, в частности антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) с определением РНК вируса гепатита С, *поверхностного антигена гепатита В (HBs)* с выявлением ДНК вируса гепатита В, наличия *антител к вирусу гепатита D (anti-HDV)* с выявлением РНК этого вируса. Факт злоупотребления алкоголем устанавливали в случае превышения «ответственных» или «низких» уровней потребления алкоголя в соответствии с рекомендациями ВОЗ, которые для мужчин составляют 3 порции в день при максимуме 21 порция в неделю с распределением в течение недели (включая 2 дня без алкоголя), для женщин — до 2 порций в день и 14 порций в неделю («доза» соответствует 8 г этанола) [11]. Наличие ЦП вследствие прогрессирования *неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)* устанавливали на основании данных анамнеза об отсутствии злоупотребления алкоголем с помощью вопросников CAGE и AUDIT, а также при наличии признаков жировой болезни печени согласно результатам лабораторных исследований (синдром инсулинорезистентности, ультразвуковые признаки жирового гепатоза).

В исследование не были включены пациенты, у которых на основании результатов скринингового обследования выявлены симптомы онкологической патологии печени (включая признаки гепатоцеллюлярной карциномы) и тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем, что не позволяло исключить их влияние на прогрессирование и прогноз течения заболевания. Критериями не включения пациентов в исследование также служили невозможность проведения УЭП исходно (вследствие наличия асцита, узости межреберных промежутков, ожирения), доля успешных измерений плотности печени в ходе проведения УЭП менее 30% от общего количества измерений в ходе скринингового обследования, недостоверность результатов измерений плотности печени (интерквартильный разброс значений единичных измерений плотности печени более 30% от медианы).

В ходе проведения исследования анализировали результаты эндоскопического исследования на наличие ВРВП (любой степени), указанное пациентом или зафиксированное в первичной медицинской документации наличие КВРВП в анамнезе, наличие признаков ПЭП согласно результатам теста на цифровую последовательность, наличие асцита по данным анамнеза или результатам физикального либо инструментального исследования, а также признаков декомпенсации ЦП (стадия В или С по шкале Child–Pugh).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных прикладных программ: «STATISTICA 10» StatSoftInc., USA, 1984–2011, «SPSS 13.0 for Windows», SPSS Inc., 1989–2004, MS Excel 2007, Microsoft Inc, 2007.

Результаты исследования

В исследование были включены 95 мужчин и 99 женщин (соот-

Таблица 1. Значения критериев статистической значимости различий p (использовали расчет двустороннего критерия статистической значимости) при сравнении относительного числа пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода в подгруппах больных циррозом печени различной этиологии

Подгруппа больных	ЖБП	ХГС	ХГВ	ХГД ($n=14$)
АБП ($n=56$)	0,6947	0,6135	0,5021	0,1858
НАЖБП ($n=48$)	–	0,3829	0,725	0,1208
ХГС ($n=53$)	–	–	0,2926	0,3147
ХГВ ($n=23$)	–	–	–	0,0979

Таблица 2. Значения критериев статистической значимости различий p (использовали расчет двустороннего критерия статистической значимости) при сравнении относительного числа пациентов с наличием асцита в подгруппах больных циррозом печени различной этиологии

Подгруппа больных	ЖБП	ХГС	ХГВ	ХГД ($n=14$)
АБП ($n=56$, 16,1%)	0,531	0,0306	0,3025	0,0068
НАЖБП ($n=48$, 20,8%)	–	0,141	0,62	0,0314
ХГС ($n=53$, 34%)	0,141	–	0,4976	0,2697
ХГВ ($n=23$, 26,1%)	0,62	0,4976	–	0,1395

Примечания. С учетом количества парных сравнений и применения поправки Бонферони достоверными можно считать различия при $p < 0,0125$. n — общее число пациентов в подгруппе; % — число пациентов с наличием асцита в подгруппе.

ношение по половому составу 0,96) в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст пациентов ($M \pm m$) составил $46,4 \pm 10,8$ года. Возраст пациентов мужского и женского пола существенно не различался ($M \pm m$: $47 \pm 11,1$ года для мужчин и $46 \pm 10,7$ года для женщин; $p=0,2$). Среди них: 56 больных ЦП алкогольной этиологии, 48 больных ЦП в исходе НАЖБП, 53 больных ЦП в исходе хронического гепатита С (ХГС), 23 больных ЦП в исходе хронического гепатита В и 14 больных ЦП в исходе хронического гепатита D.

В ходе обследования **варикозно-расширенные вены пищевода** выявлены у 102 (52,6%) больных. Достоверных различий числа больных с ВРВП и пациентов, у которых они отсутствовали, не выявлено (52,6 и 42,7%; $p=0,61$). Частота выявления ВРВП у мужчин и женщин также не различалась: данная патология диагностиро-

вана у 53 женщин и 49 мужчин (соответственно 53,5 и 51,6% от числа обследованных участников соответствующего пола; $p=0,79$). Относительная частота выявления ВРВП в подгруппах больных в зависимости от этиологии заболевания составила: 51,79% в группе *алкогольной болезни печени* (АБП), 47,92% в группе больных ЦП в исходе НАЖБП, 56,6% у больных ХГС, 43,48% у больных ХГВ, 71,43% у больных ХГД. Во всех случаях парного сравнения групп по числу больных с ВРВП различия недостоверны (табл. 1).

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода в анамнезе при включении в исследование выявлено у 23 больных (11,9% от числа пациентов в основной группе): у 13 (13,68%) мужчин и 10 (10,1%) женщин ($p=0,5121$). Возраст пациентов, имевших в анамнезе КВРВП, достовер-

но не отличался от такового тех больных, у которых данная патология не выявлена: $43,78 \pm 12,6$ и $46,72 \pm 10,5$ года соответственно, $p=0,19$. Не установлено различий в группах и по *индексу массы тела* (ИМТ): он составил $27,02 \pm 3,76$ и $27,34 \pm 4,1$ $\text{кг}/\text{м}^2$ соответственно, p (U-критерий Манна–Уитни) = 0,46. Соотношение числа пациентов с наличием данного осложнения в подгруппах больных ЦП различной этиологии достоверно не различалось: в группе больных ЦП алкогольной этиологии КВРВП выявлено у 10,7%, при НАЖБП — у 12,5%, при ХГС — у 11,3%, при ХГВ — у 13,0%, при ХГД — у 14,3% больных. Во всех случаях парного сравнения подгрупп по соотношению числа пациентов, у которых в анамнезе имелось это осложнение ЦП, критерий статистической значимости различий $p > 0,5$.

Асцит в анамнезе зафиксирован у 50 (25,77%) пациентов основной группы: у 26 мужчин (27,4% от общего числа пациентов данного пола) и 24 женщин (24,2% от общего числа пациентов данного пола), p (двусторонний критерий статистической значимости различий) = 0,6194. Возраст пациентов, имевших в анамнезе асцит, достоверно не отличался от такового тех больных, у которых данное состояние не зарегистрировано: $44,9 \pm 12,1$ и $48,88 \pm 10,3$ года соответственно, p (U-критерий Манна–Уитни) = 0,23. Достоверных различий по ИМТ при сравнении групп больных с наличием асцита в анамнезе и без такового не выявлено: $26,8 \pm 3,8$ и $27,5 \pm 4,1$ $\text{кг}/\text{м}^2$ соответственно, p (U-критерий Манна–Уитни) = 0,28.

Результаты сравнения относительного числа больных с асцитом в анамнезе в подгруппах больных ЦП различной этиологии представлены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, соотношение числа пациентов с асцитом в анамнезе достоверно различалось лишь в группах больных ЦП в исходе АБП и ХГД. Вероятно, эти различия отчасти могут быть обусловле-

Таблица 3. Анализ результатов ультразвуковой эластографии печени у пациентов с циррозом печени в зависимости от его этиологии

Подгруппа больных	Среднее значение УЭП, кПа	Медиана значений УЭП, кПа	Стандартное отклонение	Мин, кПа	Макс, кПа
АБП (n=56)	26,81	23,35	14,43	12,6	75,0
НАЖБП (n=48)	30,1	25,7	14,13	14,5	75,0
ХГС (n=53)	25,95	23,2	12,18	12,5	64,5
ХГВ (n=23)	25,27	25,5	9,34	12,6	52,1
ХГД (n=14)	29,85	26,4	12,8	13,5	64,1

Примечание. Мин—минимальное значение, Макс—максимальное значение.

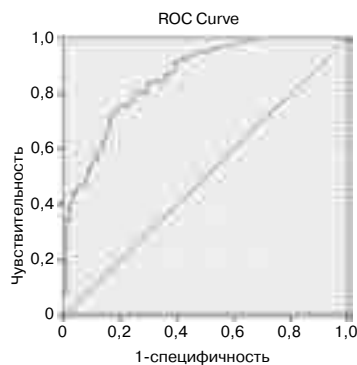


Рис. 1. Характеристическая кривая, отражающая взаимосвязь результатов эластографии печени и наличия варикозно-расширенных вен пищевода.

ны небольшим числом больных ХГД (n=14) и случайностью выборки.

Печеночная энцефалопатия

диагностирована при первичном обследовании у 74 (38,14%) больных ЦП: у 35 мужчин (36,8% от общего числа пациентов данного пола) и 39 женщин (39,4% от общего числа пациентов данного пола), достоверных различий по частоте встречаемости данной патологии между больными обоих полов не выявлено: p (расчет двустороннего критерия статистической значимости) = 0,71. Возраст пациентов с ПЭП не отличался от такового тех больных, у которых ПЭП не обнаружена: $45,8 \pm 10,0$ и $46,7 \pm 11,3$ года соответственно, p (U-критерий Манна-Уитни) = 0,38.

ИМТ у пациентов с ПЭП был несколько меньше, чем у тех, у кого она отсутствовала, однако, учитывая кратность сравнений и применение соответствующей поправки Бонферони, не достигал достоверных значений: $26,5 \pm 3,7$

Таблица 4. Результаты анализа взаимосвязи значений эластографии печени и показателей диагностической чувствительности и специфичности в отношении выявления варикозно-расширенных вен пищевода

УЭП, кПа	ДЧ	1-ДС	ДЧ/ДС
12,55	1	0,98	92
...
23,25	0,803922	0,293478	1,137858
23,35	0,803922	0,26087	1,087659
23,45	0,803922	0,25	1,071895
23,75	0,784314	0,25	1,045752
24,15	0,77451	0,25	1,03268
24,4	0,77451	0,23913	1,017927
24,5	0,764706	0,228261	0,990886
25	0,754902	0,228261	0,978183
25,45	0,754902	0,206522	0,951383
25,55	0,72549	0,173913	0,878225
...
74,1	0,019	0	0,019

и $27,8 \pm 4,2$ кг/м², p (U-критерий Манна-Уитни) = 0,02 (достоверность различий, учитывая поправку Бонферони, в данном случае достигалась при уровне статистической значимости различий 0,0125). Соотношение числа пациентов с ПЭП не различалось в подгруппах больных ЦП разной этиологии: в группе АБП данный признак выявлен у 39,29% больных, при НАЖБП — у 35,4%, при ХГС — у 33,96%, при ХГВ — у 43,5%, при ХГД — у 42,9% больных. Во всех случаях парных сравнений подгрупп пациентов с ЦП разной этиологии критерий статистической значимости различий $p > 0,4$.

Декомпенсированный цирроз печени (стадии В и С по Child-Pugh) при первичном обследовании выявлен у 40 (20,6%) больных ЦП: у 17 мужчин (17,9% от общего числа

больных мужского пола) и 23 женщин (23,2% от общего числа больных женского пола). Соотношение мужчин и женщин среди больных ЦП достоверно не различалось: p (двусторонний критерий статистической значимости различий) составил 0,359. ЦПД стадии В или С по Child-Pugh диагностирован у 17,9% больных ЦП алкогольной этиологии и 27,1% больных ЦП в исходе НАЖБП, при ХГС данное состояние выявлено у 20,8% больных, при ХГВ — у 17,4%, при ХГД — у 14,3% больных. Таким образом, достоверных различий между подгруппами пациентов с ЦП разной этиологии по частоте выявления ЦПД стадии В или С по Child-Pugh не установлено: во всех случаях парного сравнения данной частоты в подгруппах больных ЦП разной этиологии критерий статистической

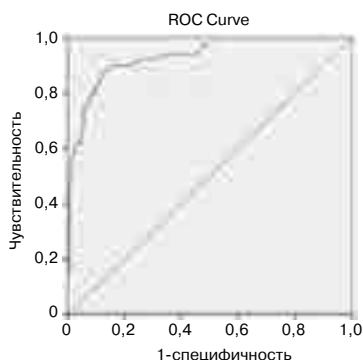


Рис. 2. Характеристическая кривая, отражающая взаимосвязь результатов эластографии печени и наличия асцита у больных циррозом печени различной этиологии.

значимости различий (использовали расчет двустороннего критерия статистической значимости) $p > 0,5$.

Значения УЭП колебались в пределах от 12,5 до 75 кПа (в среднем $27,4 \pm 13,1$ кПа). Результаты исследования в подгруппах пациентов представлены в табл. 3. При сравнении результатов УЭП в подгруппах пациентов с ЦП в зависимости от его этиологии достоверных различий не выявлено: результаты анализа ANOVA по Kruskal-Wallis: $H(4, N=194) = 4,914581$; $p = 0,2962$.

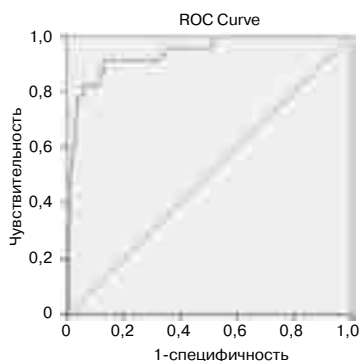


Рис. 3. Характеристическая кривая, отражающая взаимосвязь результатов эластографии печени и наличия кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в анамнезе у больных циррозом печени различной этиологии.

Таблица 5. Результаты анализа взаимосвязи значений эластографии печени и показателей диагностической чувствительности и специфичности в отношении выявления асцита

УЭП, кПа	ДЧ	1-ДС	ДЧ/ДС
12,55	1	0,993056	144
...
28,35	0,9	0,152778	1,062295
28,45	0,88	0,138889	1,021935
28,6	0,88	0,131944	1,01376
28,8	0,88	0,125	1,005714
28,9	0,86	0,118056	0,975118
29	0,82	0,104167	0,915349
29,5	0,82	0,097222	0,908308
30,2	0,8	0,097222	0,886154
30,8	0,8	0,090278	0,879389
31,15	0,8	0,083333	0,872727
...
74,1	0,04	0	0,04

Прогностическое значение ультразвуковой эластографии в отношении выявления осложнений цирроза печени

Для установления прогностического значения УЭП в отношении определения вероятности выявления тех или иных осложнений ЦП использовали метод построения характеристических кривых с последующим определением значений УЭП с оптимальным (близким к 1) соотношением чувствительности и специфичности.

Варикозно-расширенные вены пищевода выявлены у 102 больных, отсутствие данной патологии — у 92. При проведении анализа установлено, что площадь под кривой чувствительность — 1-специфичность 0,8594, стандартная ошибка 0,025, 95% ДИ [0,8088–0,9101]. Оптимальные с точки зрения соотношения чувствительности и специфичности значения УЭП, при которых возможно выявление ВРВП, составили 24,4 кПа (значения *диагностической чувствительности* — ДЧ — 77,45%, *диагности-*

Таблица 6. Результаты анализа взаимосвязи значений эластографии печени и показателей диагностической чувствительности и специфичности в отношении наличия кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в анамнезе

УЭП, кПа	ДЧ	1-ДС	ДЧ/ДС
12,55	1	0,994152	171
...
31,8	0,913043	0,163743	1,091821
32,6	0,913043	0,157895	1,084239
33,6	0,913043	0,140351	1,062112
34,1	0,913043	0,128655	1,047855
34,2	0,869565	0,128655	0,997957
34,35	0,869565	0,116959	0,984739
34,65	0,826087	0,111111	0,929348
35,25	0,826087	0,105263	0,923274
35,85	0,826087	0,099415	0,917278
36,05	0,826087	0,093567	0,91136
...
74,1	0,043478	0,005848	0,043734

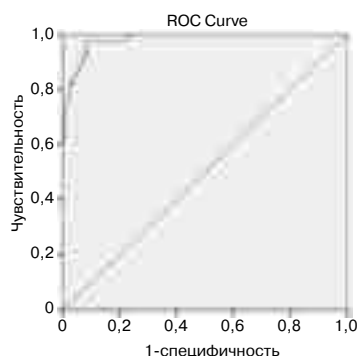


Рис. 4. Характеристическая кривая, отражающая взаимосвязь результатов эластографии печени и наличия декомпенсированного цирроза печени стадии В или С по Child–Pugh.

ческой специфичности — ДС — 76,09%) или 24,5 кПа (ДЧ 76,47%, ДС 77,17%). Результаты анализа представлены на рис. 1 и в табл. 4.

Асцит. Это осложнение ЦП выявлено у 50 больных, у 144 пациентов оно отсутствовало. Площадь под кривой чувствительность — 1-специфичность составила 0,9329, стандартная ошибка — 0,0198, 95% ДИ [0,8941–0,9718]. С точки зрения соотношения чувствительности и специфичности оптимальные значения УЭП, при которых возможно выявление асцита, составили 28,8 кПа (при этом ДЧ 88%, ДС 87,5%) или 28,9 кПа (ДЧ 86%, ДС 88,2%). Результаты анализа представлены на рис. 2 и в табл. 5.

Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода имелись в анамнезе у 23 больных ЦП различной этиологии, у 171 боль-

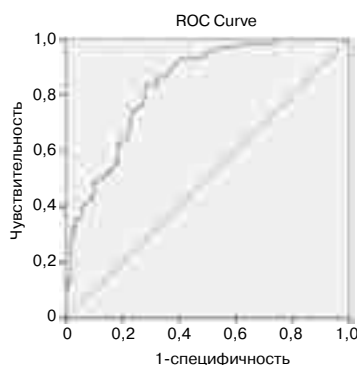


Рис. 5. Характеристическая кривая, отражающая взаимосвязь результатов эластографии печени и наличия энцефалопатии.

Таблица 7. Результаты анализа взаимосвязи значений эластографии печени и показателей диагностической чувствительности и специфичности в отношении выявления декомпенсированного цирроза печени (стадия В или С по Child–Pugh)

УЭП, кПа	ДЧ	1-ДС	ДЧ/ДС
12,55	1	0,993506	154
...
30,8	0,975	0,090909	1,091821
31,15	0,975	0,084416	1,084239
31,4	0,925	0,084416	1,062112
31,8	0,925	0,077922	1,047855
32,6	0,925	0,071429	0,997957
33,6	0,875	0,064935	0,984739
34,05	0,875	0,051948	0,929348
34,15	0,85	0,051948	0,923274
34,35	0,85	0,038961	0,917278
34,65	0,825	0,032468	0,91136
...
74,1	0,05	0	н/д

ного оно отсутствовало. При проведении анализа с построением характеристических кривых установлено, что оптимальными с точки зрения соотношения чувствительности и специфичности значениями УЭП, при которых может быть диагностировано КВРВП, являются 34,1 или 34,2 кПа, при этом значения ДЧ будут равны 91,3 и 87,0% соответственно, а ДС — 87,1% в обоих случаях. Площадь под кривой чувствительность — 1-специ-

фичность 0,9382, стандартная ошибка 0,026, 95% ДИ [0,8858–0,9906]. Результаты анализа представлены на рис. 3 и в табл. 6.

Декомпенсированный цирроз печени стадии В или С по Child–Pugh выявлен у 40 больных, вошедших в состав основной группы, соответственно отсутствие данного признака зарегистрировано у 154 больных. При проведении анализа с построением характеристических кривых установлено, что оптималь-

Таблица 8. Результаты анализа взаимосвязи значений эластографии печени и показателей диагностической чувствительности и специфичности в отношении выявления энцефалопатии у пациентов с циррозом печени

УЭП, кПа	ДЧ	1-ДС	Ч/С
12,55	1	0,991667	120
...
24,55	0,837838	0,308333	1,211332
25	0,837838	0,3	1,196911
25,45	0,837838	0,283333	1,169076
25,55	0,77027	0,275	1,062442
25,7	0,756757	0,258333	1,020346
26,1	0,743243	0,233333	0,969448
26,45	0,675676	0,225	0,87184
26,65	0,635135	0,216667	0,810811
26,85	0,635135	0,2	0,793919
...
74,1	0,027027	0	1

Таблица 9. Диагностические характеристики пороговых значений эластографии печени в качестве прогностического теста наличия осложнений цирроза печени

Осложнение	УЭП, кПа	ИП, <i>n</i>	ИО, <i>n</i>	ЛП, <i>n</i>	ЛО, <i>n</i>	ПЦПР, %	ПЦОР, %
ВРВП	24,5	78	70	21	25	78,79	73,68
Асцит	28,9	42	127	17	8	71,19	94,07
КВРВП в анамнезе	34,1	19	149	22	4	46,34	97,39
ПЭП	25,7	61	84	36	13	62,89	86,60
ЦПД стадии В или С по Child-Pugh	32,6	37	143	11	3	77,08	97,95

Примечание. ИП — истинно положительные значения, ИО — истинно отрицательные значения, ЛО — ложноотрицательные значения, ЛП — ложноположительные значения.

ным с точки зрения соотношения чувствительности и специфичности значением УЭП, при котором может быть выявлена декомпенсация ЦП, является 31,8 кПа, при этом ДЧ составляет 92,5%, ДС — 92,2%. Площадь под кривой чувствительность — 1-специфичность 0,9817, стандартная ошибка 0,008, 95%ДИ [0,966–0,967]. Результаты анализа представлены на рис. 4 и в табл. 7.

Печеночная энцефалопатия выявлена у 74 больных, вошедших в состав основной группы из 194 пациентов. Соответственно, отсутствие данного признака зарегистрировано у 120 больных. Результаты анализа с построением ROC кривых представлены на рис. 5 и в табл. 8. Анализ выявил, что площадь под кривой чувствительность — 1-специфичность составила 0,8368 (достоверность достигается при значениях более 0,5) при стандартной ошибке 0,027, 95% ДИ [0,7822–0,8916]. Оптимальными по соотношению ДЧ/ДС пороговыми значениями были выбраны результаты УЭП оказались 25,7 кПа, при этом ДЧ равнялась 75,7%, а ДС 74,2%.

Полученные в ходе анализа пороговые значения УЭП, которые предполагалось использовать в качестве прогностического признака наличия осложнения ЦП, в дальнейшем были проанализированы для определения характеристик диагностического теста с расчетом прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. При этом результат считали положительным в том слу-

чае, если значения УЭП, которые рассматривали как пороговые или выше их, совпадали с наличием признака (например, наличие ВРВП и значения УЭП выше 24,5 кПа). За истинно отрицательный результат принимали отсутствие признака при значениях УЭП ниже тех, которые считали пороговыми. Результат считали ложноотрицательным в том случае, если значения УЭП были ниже пороговых, а признак при этом выявляли, и ложноположительным, если значения УЭП совпадали с пороговыми или были выше их, а анализируемый признак отсутствовал. Расчет *прогностической ценности положительного результата* (ПЦПР) проводили по формуле: $ИП / (ИП + ЛО)$. *Прогностическую ценность отрицательного результата* (ПЦОР) рассчитывали по формуле $ИО / (ИО + ЛП)$. Результаты выражали в относительных величинах (табл. 9).

Обсуждение полученных результатов

УЭП в настоящее время является рутинным методом, который используют для обследования больных с хроническими заболеваниями печени различной этиологии с целью уточнения стадии фиброза печени [4, 5, 9, 12, 22]. Данный метод характеризуется высокой точностью, отсутствием необходимости выполнения инвазивных вмешательств, значительных временных затрат на проведение исследования и хорошей воспроизводимостью результатов [4, 13, 18].

Последовательное повышение плотности печени при увеличении количества экстрацеллюлярного матрикса по мере прогрессирования фиброза печени создает предпосылки к использованию результатов УЭП в качестве прогностического маркера и создания на его основе алгоритмов диагностической и лечебной тактики. В настоящем исследовании проведен анализ значений УЭП у больных ЦП различных стадий и этиологии с использованием результатов достаточно большого количества наблюдений. По нашим данным, настоящее исследование является наиболее крупным по количеству включенных пациентов среди аналогичных работ, опубликованных к настоящему времени.

В соответствии с требованиями статистики при разработке пороговых значений использовали метод построения характеристических (ROC) кривых, при этом площадь под кривой «чувствительность — 1-специфичность» фактически отражает точность метода в определении наличия или отсутствия анализируемого состояния [7, 21]. Эта площадь может принимать значения от 0 до 1: при значении 0,5 определяемая зависимость случайна, при 1 предлагаемые пороговые значения всегда точно разграничивают отсутствие или наличие события, а значения выше 0,7 фактически свидетельствуют о том, что диагностический критерий применим на практике [21]. Полученные в настоящем исследовании значения площади под кривой «чув-

ствительность — 1-специфичность» в отношении определения каждого из анализируемых параметров были выше 0,8, а в отношении определения ЦПД соответствовало 0,9817. Проверка работоспособности с расчетом диагностических характеристик пороговых значений для каждого из анализируемых параметров также дала хорошие результаты.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных ЦП с высокой долей вероятности можно предполагать наличие тех или иных признаков декомпенсации функции печени при превышении пороговых значений и их отсутствие в том случае, если значения УЭП ниже пороговых. Соответственно это позволит более персонализированно создавать алгоритм обследования пациентов (например, планировать проведение эндоскопического исследования) и проводить лечебно-профилактические мероприятия для уменьшения вероятности развития осложнений основного заболевания.

Установленные пороговые значения частично совпадают с полученными зарубежными исследователями: аналогичные пороговые значения получены в отношении наличия ВРВП и ЦПД, однако имеются и некоторые отличия. В частности, пороговые значения УЭП, при которых у больных, включенных

в настоящее исследование, с высокой вероятностью выявляли асцит и КВРВП, были ниже, чем в исследовании, проведенном J. Foucher и соавт. [12]. Объяснением этого может послужить тот факт, что при расчете пороговых значений УЭП зарубежные авторы делали акцент на отсутствии указанных признаков у обследованных пациентов, в то время как в настоящей работе анализировали их наличие. Кроме того, число пациентов, включенных в исследование, выполненные за рубежом, было меньше и в группу наблюдения были включены преимущественно больные ХГС.

Упомянутые различия можно объяснить также тем, что в настоящее исследование включали пациентов, обращавшихся за стационарной помощью, соответственно вероятность выявления у них более тяжелых стадий заболевания печени была выше. Ещё один фактор, который мог обусловить различия, — высокая доступность медицинской помощи в европейских странах. В частности, проведение противовирусной терапии покрывается программами медицинского страхования. Как следствие, в группу наблюдения в зарубежных исследованиях могли быть включены больные ЦП, которым противовирусная терапия была проведена ранее. В связи с этим необходимо проведение дополни-

тельных исследований у больных ЦП вирусной этиологии в зависимости от наличия или отсутствия противовирусной терапии. С позиции доказательной медицины полная применимость полученных данных может быть рекомендована после накопления результатов различных исследований и проведения метаанализов работ по данному вопросу.

Выводы

1. Результаты ультразвуковой эластографии печени могут быть использованы в качестве прогностических факторов при выявлении осложнений цирроза печени.

2. Пороговое значение ультразвуковой эластографии печени для определения наличия печеночной энцефалопатии 25,7 кПа, асцита 28,8 кПа, варикозно-расширенных вен пищевода 24,4 кПа, декомпенсированного цирроза (стадия В и выше по Child-Pugh) 31,8 кПа, кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода в анамнезе 34,1 кПа.

3. Предложенные пороговые значения ультразвуковой эластографии печени целесообразно использовать для составления алгоритмов обследования и лечения больных ЦП различной этиологии.

Список литературы

1. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2012. — №5. — С. 3–11.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2010. — № 4. — С. 43–48.
3. Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени: Метод. рекомендации для врачей / М.В. Маевская, Е.А. Федосина; под ред. акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 64 с.
4. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени к контролю над лечением // Доказательная гастроэнтерология. — 2013. — № 2. — С. 31–37.
5. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России // Клинический перспект. гастроэнтерол. — 2008. — № 2. — С. 2–14.
6. Полунина Т.Е., Маев И.В., Полунина Е.В. Гепатология для практикующего врача: Руководство для врачей. — М., 2009.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
8. All-Party Parliamentary Hepatology Group (APPHG). Liver disease: today's complacency, tomorrow's catastrophe. The All-Party Parliamentary Hepatology Group (APPHG) inquiry into improving outcomes in liver disease. UK: All-Party Parliamentary Hepatology Group (APPHG), 2014.
9. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 343–350.
10. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 217–231.
11. Goldberg D. WHO guide to mental health in primary care (UK ed.). — In: Management of Mental Disorders (UK Edition). Andrews, G. & Jenkins, R. (eds.). — London:

World Health Organization Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse, 1999.

12. Foucher J., Chanteloup E., Vergnol J. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan®): a prospective study // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 403–408.

13. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G. et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 968–973.

14. Harman D.J., Ryder S.D., James M.W. et al. Direct targeting of risk factors significantly increases the detection of liver cirrhosis in primary care: a cross-sectional diagnostic study utilising transient elastography // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – e007516.

15. Jang J.W. Current status of liver diseases in Korea: liver cirrhosis // *Kor. J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 15 (Suppl. 6). – S40–S49.

16. Kazemi F., Kettaneh A., N'kontchou G. et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45(2). – P. 230–235.

17. Lok A.S. Hepatitis B: liver fibrosis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 911–915.

18. Morozov S.V., Trufanova Y.M., Isakov V.A., Kaganov B.S. The reproducibility of transient elastography in patients with chronic liver diseases // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134 (4; Suppl. 1). – A310.

19. Neff G.W., Kemmer N., Duncan C., Alsina A. Update on the management of cirrhosis - focus on cost-effective preventative strategies // *Clinicoecon. Outcomes Res.* – 2013. – Vol. 12(5). – P. 143–152.

20. Pungpapong S., Kim W.R., Poterucha J.J. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians // *Mayo Clin. Proc.* – 2007. – Vol. 82. – P. 967–975.

21. Ruttimann U.E. Statistical approaches to development and validation of predictive instruments // *Crit. Care Clin.* – 1994. – Vol. 10. – P. 19–35.

22. Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J., et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5(10). – P. 1214–1220.

23. Valery P.C., Powell E., Moses N. et al. Systematic review: unmet supportive care needs in people diagnosed with chronic liver disease // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – e007451.

Клинический случай болезни Вильсона – Коновалова у пациентки молодого возраста

Г.Н. Кирпичева, О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, Е.А. Садова

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Рубаненко Олеся Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Самарский ГМУ». Контактная информация: olesya.rubanenko@gmail.com

Кирпичева Г.Н. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Самарский ГМУ».

Фатенков О.В. — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Самарский ГМУ»

Садова Е.А. — клинический ординатор клиники факультетской терапии ГБОУ ВПО «Самарский ГМУ»

Цель публикации. Представить клинический случай диагностики и лечения болезни Вильсона–Коновалова у пациентки 25 лет.

Основное содержание. Болезнь Вильсона–Коновалова — редкое заболевание накопления. При своевременной диагностике и начале патогенетического лечения данная патология имеет благоприятный прогноз. О наличии данного заболевания и необходимости проведения соответствующих исследований следует подумать при обращении пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих: необъяснимое увеличение активности аминотрансфераз, психоневрологическую симптоматику неустановленной этиологии (изменение поведения, тремор), печеночную недостаточность неуточненной этиологии, хронический гепатит, цирроз печени, кольца Кайзера–Флейшера, определяемые при обычном обследовании, семейный анамнез болезни Вильсона–Коновалова.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, заболевания печени.

Wilson disease in young patient (case report)

G.N. Kirpicheva, O.A. Rubanenko, O.V. Fatenkov, E.A. Sadomova

The aim of publication. To present clinical case of diagnostics and treatment of Wilson disease in 25 year old patient.

The main contents. Wilson disease is a rare metabolic disease. At duly diagnostics and initiation of pathogenic treatment prognosis is favorable. Patient age in the range of 3 to 40 with otherwise unexplained

elevation of serum aminotransferases, neurological symptoms of undefined etiology (behavioral changes, tremor), liver failure unspecified origin, chronic hepatitis, liver cirrhosis, Kaiser ring determined at routine investigation, positive family history may be indicative of Wilson disease and require respective tests.

Key words: Wilson disease, liver diseases.

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) — гепатолентикулярная дегенерация — относится к тяжелым наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов. Болезнь поражает 25% братьев и сестер в семье при клинически здоровых родителях, которые являются носителями аномального гена (аутосомно-рецессивный тип наследования). Заболевают только те индивидуумы, которые унаследовали два мутантных гена, то есть по одному от матери и от отца — гомозиготные носители мутации; лица, которые от одного из родителей получили мутантный ген, а от другого — нормальный ген, являются гетерозиготными носителями мутации и остаются здоровыми.

Открытый недавно ген болезни отвечает за синтез медьтранспортующего белка АТР7В. При гепатолентикулярной дегенерации нарушается обмен меди и медьсодержащих белков, появляется избыток «свободной» меди, которая в больших количествах откладывается в печени, мозге, роговице, а также выделяется с мочой. Не случайно диагностика болезни базируется на обнаружении характерных нарушений обмена меди. Благодаря идентификации гена в настоящее время возможна и ДНК-диагностика этого заболевания [1].

Основными ферментами, обеспечивающими транспорт меди в организме, являются АТФ-аза 7А и АТФ-аза 7В. мРНК АТФ-азы 7А обнаружена в энтероцитах и сосудистом сплетении головного мозга. Этот фермент участвует в процессах всасывания меди в кишечнике и проникновении ее в головной мозг. Недостаток АТФ-азы 7А вызывает болезнь Менкеса. мРНК АТФ-азы 7В обнаружена в гепатоцитах

и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди из организма (из крови в желчь) и из головного мозга в кровь. Именно его недостаток вызывает болезнь Вильсона–Коновалова.

АТФ-аза 7В имеет 6 медьсвязывающих мотивов. Она осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании из апоцерулоплазмينا функционально активного церулоплазмينا, который затем выделяется в кровь. Отсутствии АТФ-азы 7В нарушает выделение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма. Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу; в головном мозге — к некрозу нейронов с образованием полостей (кист). Изменения других органов и тканей, как правило, незначительны. Массивный выброс меди из гепатоцитов в кровь при их разрушении под воздействие какой-либо внешней причины (инфекция, интоксикация, ятрогенная реакция на тиоловые хелаты и др.) может привести к многократному повышению ее концентрации в плазме крови и к медьиндуцированному (на фоне гипоцерулоплазминемии) массивному гемолизу и далее к фульминантной печеночной несостоятельности, которая может быть первым проявлением БВК [2].

Клинические проявления БВК варьируются в широких пределах. Характерной является клиника хронического поражения печени и/или *центральной нервной системы* (ЦНС). Первые клинические проявления БВК чаще отмечаются в возрасте от 5 до 35 лет. При этом пациенты с неврологическими

симптомами обычно старше тех, у кого заболевание проявляется главным образом поражением печени [3]. Поражение ЦНС характеризуется двигательными нарушениями, чувствительная сфера при этом не страдает. Выявляют следующие симптомы: тремор, мышечная дистония, дизартрия, судороги, ригидность мышц. Наблюдаются бессонница, мигрень. Возможны психические расстройства с возникновением депрессий, неврозов, психозов и признаками изменения личности [4].

Отложение меди в роговице приводит к характерной кольцевидной ее пигментации — кольцо Кайзера–Флейшера (Kayser–Fleischer). В хрусталике отложение меди способствует развитию катаракты, при этом помутнение имеет форму подсолнуха. Оба эти симптома обратимы на фоне адекватной медикаментозной терапии или после трансплантации печени. Обычно для выявления кольца Кайзера–Флейшера необходимо исследование глаз с помощью щелевой лампы [5].

К гематологическим нарушениям относят: гемолиз различной степени выраженности вплоть до гемолитических кризов, анемию, тромбоцитопению, лейкоцитопению, нарушения со стороны свертывающей системы крови. Поражение почек может проявляться дисфункцией канальцев (аминоацидурия), развитием нефролитиаза. Нередко выявляются нарушения со стороны эндокринной системы (гипопаратиреоидизм, нарушения менструального цикла, бесплодие, повторные выкидыши), органов пищеварения (панкреатит), костно-мышечной системы (ранний остеопороз, спонтанные переломы, дегенеративные заболевания суставов) [6].

Диагностика БВК основывается на комплексной оценке клиниче-

ских данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Важным диагностическим признаком является кольцо Кайзера–Флейшера, представляющее собой отложение меди на внутренней поверхности роговицы. Вначале медь откладывается в области верхнего полюса роговицы, затем нижнего, в последующем кольцо замыкается с боковых сторон роговицы. Однако данный симптом может обнаруживаться и при других хронических заболеваниях печени. Следующим этапом диагностики является определение уровня церулоплазмينا сыворотки крови и исследование обмена меди. Диагностически значимыми являются уровень сывороточного церулоплазмينا менее 20 мг/дл, экскреция меди с мочой более 100 мкг/сут, уровень свободной меди в сыворотке крови более 25 мкг/дл [5, 6].

«Золотым стандартом» диагностики БВК считается количественное определение содержания меди в ткани печени. Содержание 250 мкг меди и более в 1 г сухого вещества печени остается одним из наиболее надежных критериев диагностики БВК.

Разработаны методы ДНК-диагностики, что особенно важно для раннего выявления БВК среди ближайших родственников пациента. Дополнительную информацию можно получить с помощью методов компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [5].

Лечение пациентов с БВК включает рекомендации по диете, целью которой является ограничение употребления богатых медью продуктов (печень, шоколад, орехи, грибы, ракообразные). Вегетарианская диета содержит меди на 25% меньше, чем обычная, и в ряде случаев может рассматриваться как адекватная поддерживающая терапия [5, 6].

Медикаментозная терапия БВК основана на использовании веществ, образующих хелатные комплексы с медью, что способству-

ет усилению ее экскреции почками. До сих пор не существует единого мнения относительно оптимальной терапевтической схемы лечения. Несмотря на большое число побочных эффектов, препаратом выбора остается *Д-пеницилламин* (ДПА, купренил). В начале лечения препарат назначают в дозе 1000–1500 мг в сутки в 2–4 приема за час до или через 2 ч после еды (для детей — 20 мг/кг в сутки). Вторым распространенным подходом является начало лечения с более низких доз ДПА (250–500 мг в сутки) с последующим постепенным увеличением дозы, что может улучшить переносимость препарата. Поддерживающая доза для взрослых в среднем составляет 750–1000 мг в сутки. На фоне приема ДПА необходимо регулярно контролировать общепринятые лабораторные показатели и содержание белка в моче. Развитие побочных эффектов отмечается приблизительно в 10–20% случаев и может потребовать отмены препарата. Важно помнить, что при использовании ДПА развивается дефицит витамина B_6 , в связи с чем необходимо назначение пиридоксина в процессе лечения [2].

Альтернативным препаратом является триентин, который помимо увеличения экскреции меди с мочой снижает ее всасывание в кишечнике. При этом отмечено, что триентин дает меньше побочных эффектов, чем ДПА. Начальная доза препарата для взрослых 1200–1800 мг в сутки в 2–3 приема. Поддерживающая доза — 900–1200 мг в сутки. Препараты цинка, уменьшающие абсорбцию меди в кишечнике, используются главным образом в качестве поддерживающей терапии после начальной терапии ДПА или триентином. Для взрослых пациентов суточная доза составляет 150 мг элементарного цинка, ее делят на 3 приема [5, 7, 8].

Говоря о прогнозе в целом, необходимо отметить, что до появления патогенетической терапии Д-пеницилламином пациенты с БВК

погибали в молодом возрасте от fulminантной печеночной недостаточности, цирроза печени или прогрессирующего поражения ЦНС. В настоящее время летальность в этой группе пациентов остается высокой, что объясняется малой информированностью врачей о заболевании, поздней диагностикой и, как следствие, несвоевременным началом или отсутствием патогенетической терапии. При этом средняя продолжительность жизни пациентов с БВК, постоянно принимающих медьэлиминирующие препараты, не отличается от средней продолжительности жизни в популяции в целом [3].

Что касается беременности во время данной патологии, она абсолютно противопоказана при синдроме Вильсона–Коновалова при наличии активного гепатита, циррозе печени, при поражении нервной системы, при отсутствии возможности проведения специфической терапии. В целях снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при болезни Вильсона–Коновалова необходимо своевременно решить вопрос о методе контрацепции, так как беременность на фоне данной патологии протекает неблагоприятно, а правильно подобранный метод контрацепции служит профилактикой развития тяжелых осложнений, угрожающих жизни женщины [9].

В последние годы в зарубежной литературе обсуждается вопрос о возможности замещения в печени дефектного гена болезни Вильсона–Коновалова нормальным. Однако ввиду значительных технических трудностей этот вопрос является пока предметом дискуссии [10].

Клинический пример

Больная С. 25 лет поступила в отделение гастроэнтерологии с жалобами на общую слабость, снижение памяти, сонливость днем, заторможенность речи, искажение подчелюстной области, периодически воз-

никающие кровотечения из носа, отеки на нижних конечностях, сухой кашель.

Считает себя больной с 2011 г., когда после перенесенной ОРВИ, появилась желтушность кожного покрова. Экстренно госпитализирована в отделение гепатологии ГБ № 5 г. Самары, где был выставлен диагноз: цирроз печени, криптогенный. Синдром портальной гипертензии, асцит.

На фоне лечения гепатопротекторами, преднизолоном 300 мг в сутки парентерально, инфузионной терапии, состояние улучшилось. В последующем неоднократно госпитализировалась в отделение гастроэнтерологии. На фоне лечения, включавшего гепатопротекторы, диуретики, состояние незначительно улучшалось.

С 2011 г. по 2012 г. постоянно принимала преднизолон, начиная с 30 мг внутрь с постепенным уменьшением дозы до полной отмены.

С 2011 г. обращает на себя внимание стойкое умеренное повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) до 122 Ед/л, *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) до 118 Ед/л, *щелочной фосфатазы* (ЩФ) до 549,4 Ед/л, *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) до 133 Ед/л, общего билирубина до 47 ммоль/л, снижение церулоплазмина до 0,072. В общем анализе крови снижение тромбоцитов до 40×10^9 /л, лейкоцитов до $1,8 \times 10^9$ /л.

Исследование крови на антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к кардиолипинам, к ДНК, анимитохондриальные — результаты отрицательны.

В октябре 2013 г. проведено эндопротезирование левого тазобедренного сустава по поводу асептического некроза головки левой тазобедренной кости. В связи с массивной кровопотерей во время операции было перелито 600 мл эритроцитной массы и 600 мл свежзамороженной плазмы.

Наблюдалась у эндокринолога по поводу диффузного увеличения щитовидной железы 2 степени, кли-

нического гипотиреоза, нарушения овариально-менструального цикла.

Ухудшение в течение года, когда стали нарастать замедление речи, снижение памяти. При изучении медицинской документации обнаружена запись о увеличении селезенки в детском возрасте.

При осмотре: общее состояние средней тяжести, кожный покров бледный, сосудистые звездочки. Язык влажный, чистый. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах слева, хрипов нет. Тоны сердца ослаблены, ритмичные, ЧСС 90 в минуту. Артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст. Живот мягкий незначительно болезненный в проекции желчного пузыря. Печень пальпируется у края реберной дуги, край селезенки пальпируется на 3 см ниже реберной дуги. Стул регулярный 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей. Отеки до верхней трети голени. Диурез на фоне приема диуретиков адекватный.

Проведено комплексное обследование.

Общий анализ крови: снижение тромбоцитов до 40×10^9 /л, лейкоцитов до $1,8 \times 10^9$ /л, Нб 122 г/л, эр. $4,2 \times 10^{12}$ /л.

Биохимический анализ крови: пониженное содержание общего белка до 52,7 г/л, повышение билирубина до 47,2 мкмоль/л (прямой 27,9 мкмоль/л, непрямой 19,3 мкмоль/л), повышение активности АлАТ до 70 Ед/л, АсАТ до 118 Ед/л, ГГТП до 109 Ед/л, ЩФ до 159 Ед/л, снижение церулоплазмина до 0,072 г/л.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 45%, международное нормализованное отношение 1,79, активированное частичное тромбопластиновое время > max, фибриноген 1,82 г/л.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны: признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений паренхимы печени (эхографически цирроз). Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит,

хронический панкреатит, выпот в малом тазу.

Осмотр офтальмологом: кольца Кайзера–Флейшера.

Эзофагогастродуоденоскопия: недостаточность кардии, варикозно-расширенные вены пищевода 3 степени. Поверхностный гастрит. Бульбит.

Цветовое доплеровское картирование портальной системы: посттромбофлебитическая болезнь воротной вены, стадия частичной реканализации. Портальная гипертензия.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: магнитно-резонансная картина патогномичных признаков гепатоцеребральной дистрофии. Небольшая наружная заместительная гидроцефалия.

На основании клинической картины, лабораторных и инструментальных методов исследования поставлен диагноз: болезнь Вильсона–Коновалова смешанная форма. Цирроз печени класс В по Чайлд–Пью. Синдром портальной гипертензии. Варикозно-расширенные вены пищевода 3 степени. Спленомегалия с явлением гиперспленизма. Ригидно-атактическая форма поражения центральной нервной системы. Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Хронический паренхиматозный панкреатит, ремиссия. Хронический поверхностный гастрит, ремиссия. Дуоденит, ремиссия.

Начато лечение: Д-пенициллин (купренил) 250 мг 1 раз в сутки с последующим увеличением дозы на 250 мг в неделю до 1,0 г в сутки, витамины В₁, В₆ внутримышечно.

В ходе динамического наблюдения самочувствие больной ухудшалось в первые 2 недели приема патогенетической терапии: усилилась общая слабость, появилась тянущая боль в правом подреберье. Суточная экскреция меди с мочой 492 мкг (норма 2–80 мкг). Через 2 недели самочувствие паци-

ентки улучшилось: общая слабость уменьшилась, речь стала более внятная, суточная экскреция меди с мочой 3840 мкг (норма 2–80 мкг). В контрольном общем анализе крови отмечено снижение тромбоцитов до 52×10^9 /л, лейкоцитов до $2,0 \times 10^9$ /л, Hb 124 г/л, эр. $4,3 \times 10^{12}$ /л. Биохимический анализ крови: общий белок 52,3 г/л, общий билирубин 23 мкмоль/л, АлАТ 40 Ед/л, АсАТ 50 Ед/л.

Заключение

Болезнь Вильсона–Коновалова — редкое заболевание накопления. При своевременной диагностике и начале патогенетического лечения данная патология имеет благоприятный прогноз. В связи с этим необходимо повышение информированности врачей о данном заболевании. О наличии болезни Вильсона–Коновалова и необходимости проведения соответствующих исследований следует

подумать при обращении пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих: необъяснимое увеличение активности аминотрансфераз, психоневрологическую симптоматику неустановленной этиологии (изменение поведения, тремор), печеночную недостаточность неуточненной этиологии, хронический гепатит, цирроз печени, кольца Кайзера–Флейшера, определяемые при обычном обследовании, семейный анамнез болезни Вильсона–Коновалова.

Список литературы

1. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона-Коновалова. Журнал «Нервы» 2006; 4.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Болезни Вильсона Коновалова — М., 2013.
3. Розина Т.П. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона-Коновалова. М., 2005.
4. Czlonkowska A., Tarnacka B., Moller J.C. et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale — a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2007; 41(1):1-12.
5. Harris S., Naina H.V., Siddique S. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369(9565):902-3.
6. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V., Dick R. et al. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J. Amer. Coll. Nutr.* 1993; 12(5): 527-30.
7. Roberts E.A., Schilsky M.L. A practice guideline on Wilson disease. *Ibid.* 2003; 37(6):1475-92.
8. Гончарик И.И. Болезнь Вильсона. *Медицинский журнал* 2006; 7:7-9.
9. Егорова А.Т., Базина М.И., Маисенко Д.А., Киселева Е.Ю., Царюк Е.П. Болезнь Вильсона Коновалова и беременность. *Сибирское мед. обозрение* 2014; 92.
10. Еремينا Е.Ю. Болезнь Вильсона-Коновалова. В помощь практическому врачу 2011; 43.

Особенности поражения пищевода у детей с синдромом Жильбера

Г.М. Дубровина, А.И. Колотилина, О.К. Ботвиньев

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

Дубровина Галина Михайловна — аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Колотилина Анастасия Игоревна — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ботвиньев Олег Константинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета, почетный заведующий кафедрой ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Цель исследования. Выявить особенности поражения пищевода у детей с синдромом Жильбера (СЖ).

Материал и методы. В отделении гастроэнтерологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского (Москва) обследованы 323 ребенка в связи с жалобами на наличие симптомов различных заболеваний пищевода и желудка, из них были 155 детей с СЖ: в возрасте 6–11 лет 41 ребенок, 12–17 лет 114 детей. В группу сравнения вошли дети с нормальным уровнем билирубина: в возрасте 6–11 лет 58 детей, 12–17 лет 110.

Результаты. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) выявлена у 31,7% детей с СЖ в возрасте 6–11 лет и 58,8% — в возрасте 12–17 лет, в группе сравнения — у 31,0 и 50,9% детей соответственно, т. е. частота развития ГЭРБ у детей с СЖ и в группе сравнения была одинаковой. С возрастом число больных с ГЭРБ в обеих группах увеличивалось ($p < 0,05$). У больных с СЖ ГЭРБ чаще

протекала с развитием эрозивного эзофагита: у 38,5% детей в возрасте 6–11 лет и у 31,3% — старше 12 лет, тогда как в группе сравнения — у 5,6 и 14,3% детей соответственно.

Выводы. Особенностью поражения пищевода у детей с СЖ и ГЭРБ является высокая вероятность эрозивного поражения его слизистой оболочки. Частота развития ГЭРБ у детей с СЖ не отличалась от таковой в группе сравнения. В обеих группах число больных с ГЭРБ возрастало с увеличением возраста.

Ключевые слова: синдром Жильбера, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит.

Features of esophageal lesions in children with Gilbert's syndrome

G.M. Dubrovina, A.I. Kolotilina, O.K. Botvin'yev

Aim of investigation. To reveal features of esophageal lesions in children with *Gilbert's syndrome* (GS).

Material and methods. Overall 323 patients with various gastroenterological symptoms were investigated in gastroenterology department of the Speransky pediatric city clinical hospital #9 (Moscow). Of them 155 children had GS: in the age group of 6 to 11 — 41 patients, in the age group of 12 to 17 — 114 patients. The group of comparison included children with normal bilirubin level: 58 patients in the age of 6 to 11, 110 — in the age from 12 to 17 years.

Results. Gastroesophageal reflux disease (GERD) was diagnosed at GS in 31,7 % of patients in the age from 6 to 11 years, in 58,8% of 12–17 year old children. In the group of comparison — in 31,0 and 50,9% of children respectively. Frequency of GERD in children with GS and comparison group was identical. The number of patients with GERD in both groups ($p < 0,05$) grew higher along with age.

In GS patients GERD was manifested by erosive esophagitis (in 38,5% of patients aged 6 to 11, and in 31,3% — in patients over 12), while in the group of comparison — in 5,5 and 14,3% of children respectively.

Conclusions. Feature of esophageal lesions in children with GS and GERD is the high risk of erosive mucosal lesions. Frequency of GERD development in patients with GS and in the group of comparison has no significant differences. The number of patients with GERD increase with age in both groups.

Key words: Gilbert's syndrome, gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis.

Синдром Жильбера (СЖ) — заболевание, характеризующееся повышением уровня непрямого билирубина в крови, развивается вследствие снижения активности уридинглюкуронилтрансферазы IА1 (УГТ1А1) в печени, имеет генетическую природу. Заболевание проявляется под воздействием различных эндогенных (чаще у лиц мужского пола в подростковом возрасте) и экзогенных факторов (голодание, интеркуррентные заболевания, физическая нагрузка, прием алкоголя и различных лекарственных препаратов) [1]. В странах Европы СЖ диагностируют у 3–9% населения. Различные изоформы фермента УГТ1А выявляют также в других органах, преимущественно *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [2].

Традиционно СЖ относят к заболеваниям печени. Иногда у больных

с СЖ выявляют ее увеличение, но без признаков фиброза и воспаления [3]. При СЖ также наблюдается нарушение реологических свойств желчи, повышен риск развития желчнокаменной болезни, особенно при сочетании его с гемолитическими состояниями [4, 5].

Взрослые пациенты с СЖ предъявляют жалобы на наличие неспецифических симптомов, в том числе на нарушения функций органов ЖКТ: боли и чувство тяжести в животе, снижение аппетита, метеоризм и др. [6].

У детей с СЖ также нередко отмечают заболевания органов ЖКТ: дуоденит (у 58%), гастрит (у 56,8%), эзофагит (у 12,5%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (у 2,3%), у 39,7% выявляют сфинктерные нарушения (гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы) [7].

Цель настоящей работы — изучение особенностей поражения пищевода у детей с СЖ.

Материал и методы исследования

В отделении гастроэнтерологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского (Москва) обследованы 323 ребенка в связи с жалобами на различные гастроэнтерологические симптомы для уточнения диагноза. Всем детям проведено комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, в том числе *фиброэзофагогастро-дуоденоскопия* (ФЭГДС). Фракцию билирубина в плазме крови определяли по методу Иендрассика-Гроффа.

Из исследования были исключены дети с острой кишечной инфекцией, острыми и хронически-

ми вирусными гепатитами, врожденными пороками развития ЖКТ, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона.

В основную группу вошли 155 детей с СЖ в возрасте 6–17 лет, поступившие в клинику в период обострения заболевания (криза). У них были выявлены желтушность склер, слизистых оболочек, реже кожи. Концентрация общего билирубина в плазме крови была повышена — от 26 до 123 мкмоль/л (норма 1,3–20,5 мкмоль/л). Уровень непрямого билирубина находился в пределах от 19 до 114,5 мкмоль/л, а уровень прямого билирубина был в норме или незначительно повышен.

Группу сравнения составили 168 детей, у которых при поступлении установлен нормальный уровень билирубина и в анамнезе не было указаний на эпизоды желтухи.

Выделены две возрастные категории детей: 6–11 и 12–17 лет (табл. 1).

Результаты обследования оценивали в соответствии с «Методическими рекомендациями по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» (2001 г.) [8]. Диагноз устанавливали с учетом жалоб на изжогу и отрыжку — симптомы, характерные для *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), а также на тошноту, боли в верхних отделах живота и нижней половине груди. Следует отметить, что не все дети могут объяснить, что такое изжога, поэтому часто преобладают жалобы на неспецифические симптомы, особенно среди детей младшего возраста. При проведении ФЭГДС были оценены изменения слизистой оболочки пищевода: ее умеренная или выраженная гиперемия (в основном в нижней и средней трети), смещение переходной Z-линии выше положенного уровня более чем на 1 см, неравномерность этой линии; отдельно выделена форма ГЭРБ с образованием эрозий на слизистой оболочке пищевода.

Таблица 1. Частота выявления ГЭРБ в зависимости от возраста детей, абс. число (%)

Показатель	Больные из основной группы в возрасте		Дети из группы сравнения в возрасте	
	6–11 лет (n=41)	12–17 лет (n=114)	6–11 лет (n=58)	12–17 лет (n=110)
Частота выявления ГЭРБ	13 (31,7)	67 (58,8)*	18 (31,0)	56 (50,9)*

* Различия между детьми разного возраста достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2. Частота выявления эрозий на слизистой оболочке пищевода при ГЭРБ у больных с СЖ в зависимости от возраста, абс. число (%)

Показатель	Дети в возрасте			
	6–11 лет		12–17 лет	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Частота выявления эрозий	5 (38,5)*	1 (5,6)	21 (31,3)*	8 (14,3)
Общее число детей с ГЭРБ	13	18	67	56

* Различия между больными с СЖ и детьми из группы сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Для обработки данных использованы методы, применяемые при анализе качественных признаков [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам проведенного обследования, частота выявления ГЭРБ у детей с СЖ и в группе сравнения была одинаковой (см. табл. 1).

С увеличением возраста частота развития ГЭРБ возрастала в обеих группах ($p < 0,05$): среди больных с СЖ в возрасте 6–11 лет ГЭРБ выявлена у 31,7%, в группе сравнения — у 31,0%, тогда как среди детей старше 12 лет — у 58,8 и 50,9% соответственно.

ГЭРБ у детей с СЖ протекала тяжелее, у них чаще образовывались эрозии на слизистой оболочке пищевода (табл. 2). При СЖ эрозивный эзофагит был выявлен у 38,5% детей в возрасте 6–11 лет и 31,3% детей старше 12 лет, тогда как в группе сравнения — у 5,6 и 14,3% детей соответственно ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание высокая частота пораже-

ния слизистой оболочки пищевода у детей с СЖ независимо от их возраста, между тем как у больных из группы сравнения частота образования эрозий значительно ниже и увеличивалась с возрастом (с 5,6 до 14,3%).

Очевидно, в основе образования эрозий лежит генетическая предрасположенность: эрозии в пищеводе выявляют даже у младенцев с таким генетически обусловленным заболеванием, как врожденный пилоростеноз [10].

Ген СЖ картирован на 2-й хромосоме. Существует кластер заболеваний, картированных на данной хромосоме, однако при этих заболеваниях поражаются разные органы и системы [11]. На 2-й хромосоме также расположен ген, отвечающий за формирование соединительной ткани. У детей с СЖ часто обнаруживают признаки соединительнотканной дисплазии, которая является фактором риска развития эрозивного эзофагита вследствие нарушения работы кардиального и пилорического сфинктеров [12, 13]. Согласно данным ФЭГДС, недостаточность кардии выявляют у 44% детей с СЖ [14]. При СЖ у детей чаще наблю-

дается щелочной гастроэзофагеальный рефлюкс [15].

В сообщении, посвященном пищеводу Баррета, описано три клинических случая данного заболевания, в одном из которых он был диагностирован у больного с СЖ молодого возраста [16].

При СЖ выявляют изменение состава желчи, что может привести к нарушению прокинетических

и регуляторных свойств желчи и как следствие к забросу содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, а затем в пищевод [4].

В случае нарушения оттока желчи у больных с СЖ также могут уменьшаться всасывание витамина К и снижаться синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, поскольку установлено, что при эрозивно-язвенных процессах

в верхних отделах ЖКТ происходят нарушения в свертывающей системе крови [17].

Таким образом, выявленную особенность течения ГЭРБ — развитие эрозивного эзофагита — у детей с СЖ независимо от их возраста необходимо учитывать при составлении плана диагностических и лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы: Пер. с нем. — М.: МЕДпресс-информ., 2009.— 200 с.
2. Strassburg C.P. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? // *Drug. Metab. Rev.*— 2010. — Vol. 42(1). — P. 168–181.
3. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998.— 244 с.
4. Коновалова М.А. Состояние желчевыведительной системы у больных с синдромом Жильбера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
5. Buch S., Schafmayer C., Völzke H. et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition // *Gastroenterology.*— 2010. — Vol. 139(6). — P. 1942–1951.
6. Ильченко Л.Ю., Дроздов В.Н., Шутляев И.С. Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование // *Тер. арх.*— 2006.— № 2. — С. 48–52.
7. Брагин А.И. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы у детей с доброкачественной гипербилирубинемией (синдром Жильбера): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
8. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Пособие для врачей. — М., 2001.— 19 с.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. Ю.А. Данилова. — М.: Практика, 1999.— 502 с.
10. Ботвиньев О.К., Кондрикова Е.В., Еремеева А.В., Разумовская И.Н. Поражение верхних отделов пищеварительного тракта при врожденном гипертрофическом пилоростенозе по данным эзофагогастроуденоскопии // *Доктор-РУ.* 2012.— № 9(77). — С. 76–80.
11. Ботвиньев О.К., Дубровина Г.М., Колотилина А.И. Синдром Жильбера и болезни, картированные на 2-й хромосоме // *Врач.* — 2015.— № 2. — С. 40–42.
12. Дмитрачков В.В., Самохвал О.В., Юшко В.Д., Былинский Н.Н. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков с синдромом Жильбера // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*— 2014.— № 5 (105). — С. 52.
13. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // *Лечащий врач.* — 2008.— № 2. — С. 22–28.
14. Ботвиньев О.К., Дубровина Г.М., Колотилина А.И. Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.*— 2015.— № 3. — С. 104–107.
15. Иванова И.И., Гусаев С.Ф., Апенченко Ю.С. Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.*— 2006. — Т. 51, № 3. — С. 25–29.
16. Соловьева Г.А., Яковенко В.А., Курик Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта в клинической практике // *Сучасна Гастроентерологія.*— 2009.— № 2(46). — С. 88–95.
17. Тромбоцитарно-сосудистый, коагуляционный гемостаз и реологические свойства крови у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук / Блинова Т.В.; СГМА. — Саратов, 1999. — 162 с.

Школа клинициста

Мужчина 36 лет госпитализирован в хирургическое отделение ведомственной больницы с жалобами на повышение температуры тела до 38,5°C, сопровождавшееся ознобом, тупой болью в правом подреберье и общей слабостью. При объективном исследовании выявлены субиктеричность склер, умеренная гепатомегалия, положительный симптом Ортнера. В клиническом анализе крови существенных отклонений от нормы не выявлено, за исключением повышения СОЭ до 35 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности аланинаминотрансферазы до 77 ед и аспартатаминотрансферазы до 72 ед. (норма до 40 ед.), щелочной фосфатазы до 852 ед. (норма до 92 ед.), γ -глутамилтранспептидазы до 460 ед. (норма до 60 ед.), общего билирубина до 92 мкмоль/л (норма до 20,5 мкмоль/л). Предварительный диагноз: острый холангит.

Вопрос 1

Какие симптомы составляют триаду Шарко, типичную для острого холангита?

- А) Гепатомегалия
- Б) Желтуха
- В) Боль в правом подреберье
- Г) Общая слабость
- Д) Лихорадка.

Ответ

Б, В, Д

При сборе анамнеза выяснилось, что пациент на протяжении 10 лет употреблял внутривенные наркотики, за время болезни (2 недели) похудел на 7 кг. В ходе обследования обнаружены антитела к ВИЧ. Анализ на маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Выполнено УЗИ брюшной полости, по результатам которого заподозрена СПИД-ассоциированная холангиопатия (см. рисунок А на 1-й стороне обложки).

Вопрос 2

Какие патологические изменения выявлены при УЗИ?

Ответ

Расширение общего желчного протока и утолщение его стенки.

На 8-й день пребывания больного в стационаре его состояние ухудшилось: усилились общая слабость, желтуха, боль в животе с распространением ее на эпигастральную и околопупочную области. С целью исключения желчного перитонита проведена лапароскопия, при которой признаков истечения желчи в брюшную полость не выявлено. Выполнена краевая биопсия печени (см. рис. Б на 1-й стороне обложки).

Вопрос 3

Какие изменения видны при гистологическом исследовании биоптата?

Ответ

Расширение желчного протока, нейтрофильная инфильтрация, микроорганизмы (криптоспоридии), фиксированные к эпителию протока.

Вопрос 4.

Какое инструментальное исследование желательно дополнительно провести пациенту для уточнения характера поражения желчевыводящих путей?

- А) Магнитно-резонансная томография
- Б) Магнитно-резонансная холангиопанкреатография
- В) Компьютерная томография
- Г) ПЭТ
- Д) Эндоскопическое ультразвуковое исследование

Ответ

Б.

Подготовил доктор медицинских наук **А.О. Буверов**

Перечень статей, опубликованных в 2015 г.

<i>Агеева Е.А., Алексеенко С.А.</i> — Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.....	6,24
<i>Бацков С.С., Сухонос Ю.А.</i> — Эффективность лечения больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией препаратом «L-орнитин L-аспартат».....	1,37
<i>Белопольская М.А., Аврутин В.Ю., Фирсов С.Л., Яковлев А.А., Волокобинская Т.В.</i> — Клиническое использование количественного определения уровня HBsAg у больных хроническим гепатитом В и D.....	4,29
<i>Богомоллов П.О., Буеверов А.О., Мациевич М.В., Кузьмина О.С., Воронкова Н.В., Кокина К.Ю., Федосова Е.В., Гумерова Ю.Ю., Черенкова Е.Н., Безносенко В.Д., Хруленко Т.О.</i> — Результаты скринингового обследования населения Московской области на антитела к вирусу гепатита С с помощью орального экспресс-теста.....	6,27
<i>Богомоллов П.О., Воронкова Н.В., Буеверов А.О., Мациевич М.В., Alexandrov A., Wedemeyer H.</i> — Первый опыт применения препарата «Mylcludex В» при хроническом гепатите D (Предварительные результаты).....	2,22
<i>Буеверов А.О., Богомоллов П.О.</i> — Старые и новые патогенетические концепции синдрома раздраженного кишечника: вместо или вместе?.....	2,27
<i>Буеверов А.О., Павлов А.И.</i> — Естественное течение алкогольной болезни печени и возможности лечения больных..	4,17
<i>Винникова М.А., Усманова Н.Н., Ненастьева А.Ю., Пинская Н.В.</i> — Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12).....	4,23
<i>Голованова Е.В.</i> — Современные аспекты лечения больных с аутоиммунными заболеваниями печени.....	3,9
<i>Горькова Н.Б., Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Сытдыков И.Х.</i> — К вопросу о диагностике хронической абдоминальной ишемической болезни (Клинические наблюдения).....	3,26
<i>Дубровина Г.М., Колотилина А.И., Ботвиньев О.К.</i> — Особенности поражения пищевода у детей с синдромом Жильбера.....	6,52
<i>Еремينا Е.Ю., Зверева С.И., Рязанцева Д.Е., Рябова Е.А.</i> — Лечение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Все ли вопросы решены?.....	5,32
<i>Кирпичева Г.Н., Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Садомова Е.А.</i> — Клинический случай болезни Вильсона–Коновалова у пациентки молодого возраста.....	6,48
<i>Кияшко С.В., Миннуллина З.Ш., Макарова К.С., Сайфутдинов Р.Г.</i> — Метод определения желчных кислот в сыворотке крови человека.....	3,16
<i>Кононова С.В., Сова В.В., Низов А.А., Сучкова Е.И.</i> — Фукоза в диете нашей микробиоты (Обзор литературы).....	4,10
<i>Коньшко Н.А.</i> — Оценка трофологического статуса беременных.....	2,42
<i>Лебедева О.В., Никитина Л.О., Буеверов А.О.</i> — Особенности развития желчнокаменной болезни у молодых женщин с отягощенным и неотягощенным по метаболическим расстройствам семейным анамнезом.....	5,23
<i>Лисовская Т.В., Мальгина Г.Б., Переплетина Т.А., Мелкозерова О.А., Пацюк О.В.</i> — Гиперпластические заболевания эндометрия у женщин, больных хроническим гепатитом С: внепеченочные проявления или результат гормональных нарушений на фоне гепатоцеллюлярной недостаточности?.....	2,36
<i>Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А.</i> — MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы.....	6,3
<i>Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Баркова Т.В., Кривобородова Н.А., Черемушкина Н.В.</i> — Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности.....	5,40
<i>Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В.</i> — Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога?.....	1,27
<i>Максимова М.Ю., Богомоллов П.О., Поддубная Т.В.</i> — Влияние личностных характеристик на отношение к болезни, обстоятельства инфицирования и приверженность лечению больных хроническим гепатитом С.....	1,18
<i>Морозова Т.Г., Борсуков А.В.</i> — Комплексная эластография печени: алгоритм выбора методики при диффузных заболеваниях печени.....	3,19
<i>Назаров В.Е., Воскресенская Е.А., Ценева Г.Я., Кокорина Г.И., Богумильчик Е.А.</i> — Иерсиниозы — новые «терапевтические» инфекции в гастроэнтерологической практике?.....	6,10
<i>Недогода С.В., Чумачек Е.В., Санина М.С., Почепцов Д.А.</i> — Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12).....	5,16
<i>Оганесян Т.С., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю.</i> — Функциональные расстройства билиарного тракта в клинической практике: результаты Реннского эпидемиологического исследования.....	6,31
<i>Пасечников В.Д., Коробейникова Л.Н., Литвиненко И.Л.</i> — Эффективность эрадикации <i>H. pylori</i> при использовании высоких доз ингибиторов протонной помпы.....	6,19

Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Яковлев А.А. — Применение препарата «Стопдиар» при лечении больных с острыми кишечными инфекциями 3,31

Румянцев В.Г., Буеверов А.О., Богомолов П.О. — Воспалительные заболевания кишечника и хронический гепатит С: терапевтическая стратегия 3,3

Румянцев В.Г., Буеверов А.О., Богомолов П.О. — Воспалительные заболевания кишечника и хронический гепатит В: терапевтическая стратегия 5,9

Румянцев В.Г., Буеверов А.О., Богомолов П.О. — Терапевтический потенциал аminosалицилатов 4,33

Сагалова О.И. — Безинтерфероновый режим паритапревир/ритонавир-омбитасвир-дасабувир в лечении больных хроническим гепатитом С, обусловленным вирусом генотипа 1 (Обзор результатов клинических исследований) 2,3

Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В. — Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики 1,9

Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. — Патофизиологические механизмы нарушения моторики желудка и возможности их коррекции 4,3

Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А., Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Маев И.В. — Применение ультразвуковой эластографии для оценки риска развития осложнений цирроза печени 6,39

Ткаченко П.Е., Павлов А.И., Комкова И.И., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. — S-аденозил-L-метионин в лечении больных алкогольным гепатитом тяжелого течения 5,3

Яковлев А.А., Комарова А.Я., Мусатов В.Б., Цинзерлинг В.А., Карнаухов Е.В. — Хронические вирусные гепатиты и их исходы: что нас ждет в ближайшее десятилетие 2,13

Яковлев А.А., Эсауленко Е.В., Погромская М.Н., Федуняк И.П., Мусатов В.Б. — Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами 1,3

Школа клинициста 1,42; 2,48; 3,36; 4,40; 5,47; 6,56

Список авторов

Alexandrov A.	2,22	Кокорина Г.И.	6,10	Переплетина Т.А.	2,36
Wedemeyer H.	2,22	Колотилина А.И.	6,52	Пинская Н.В.	4,23
Аврутин В.Ю.	4,29	Комарова А.Я.	2,13	Погромская М.Н.	1,3
Агеева Е.А.	6,24	Комкова И.И.	5,3	Поддубная Т.В.	1,18
Алексеев С.А.	6,24	Кононова С.В.	4,10	Потапова Т.В.	3,31
Андреев Д.Н.	6,3	Коньшко Н.А.	2,42	Почепцов Д.А.	5,16
Баркова Т.В.	5,40	Коробейникова Л.Н.	6,19	Рубаненко О.А.	3,26; 6,48
Бацков С.С.	1,37	Краснякова Е.А.	6,39	Румянцев В.Г.	3,3; 4,33; 5,9
Безносенко В.Д.	6,27	Кривобородова Н.А.	5,40	Рябова Е.А.	5,32
Белопольская М.А.	4,29	Кузьмина О.С.	6,27	Рязанцева Д.Е.	5,32
Блинов Д.В.	1,9	Кучерявый Ю.А.	1,27; 5,40; 6,3,31,39	Сагалова О.И.	2,3
Богомолов П.О.	1,18; 2,22,27; 3,3; 4,33; 5,9; 6,27	Лебедева О.В.	5,23	Садомова Е.А.	6,48
Богумильчик Е.А.	6,10	Лисовская Т.В.	2,36	Сайфутдинов Р.Г.	3,16
Борсуков А.В.	3,19	Литвиненко И.Л.	6,19	Санина М.С.	5,16
Ботвиньев О.К.	6,52	Лутаенко Е.А.	4,3	Сас Е.И.	1,9
Буеверов А.О.	2,22,27; 3,3; 4,17,33; 5,9,23; 6,27	Маев И.В.	1,27; 5,40; 6,3,31,39	Симаненков В.И.	4,3
Винникова М.А.	4,23	Маевская Е.А.	1,27; 6,39	Сова В.В.	4,10
Волокобинская Т.В.	4,29	Маевская М.В.	5,3	Стукова Н.Ю.	6,39
Воронкова Н.В.	2,22; 6,27	Макарова К.С.	3,16	Сухонос Ю.А.	1,37
Воскресенская Е.А.	6,10	Максимова М.Ю.	1,18	Сучкова Е.И.	4,10
Голованова Е.В.	3,9	Мальгина Г.Б.	2,36	Сытдыков И.Х.	3,26
Гончаренко А.Ю.	6,31	Мациевич М.В.	2,22; 6,27	Ткаченко П.Е.	5,3
Горькова Н.Б.	3,26	Мелкозерова О.А.	2,36	Усманова Н.Н.	4,23
Гумерова Ю.Ю.	6,27	Миннулина З.Ш.	3,16	Фатенков О.В.	3,26; 6,48
Дубровина Г.М.	6,52	Морозов С.В.	6,39	Федосова Е.В.	6,27
Еремина Е.Ю.	5,32	Морозова Т.Г.	3,19	Федуняк И.П.	1,3
Ермоленко К.Д.	3,31	Мусатов В.Б.	1,3; 2,13	Фирсов С.Л.	4,29
Зверева С.И.	5,32	Назаров В.Е.	6,10	Хруленко Т.О.	6,27
Зимовина У.В.	1,9	Недогода С.В.	5,16	Ценева Г.Я.	6,10
Ивашкин В.Т.	5,3	Ненастьева А.Ю.	4,23	Цинзерлинг В.А.	2,13
Карнаухов Е.В.	2,13	Низов А.А.	4,10	Черемущин С.В.	5,40
Кирпичева Г.Н.	6,48	Никитина Л.О.	5,23	Черемущкина Н.В.	5,40
Кияшко С.В.	3,16	Оганесян Т.С.	5,40; 6,31	Черенкова Е.Н.	6,27
Кокина К.Ю.	6,27	Павлов А.И.	4,17; 5,3	Чумачек Е.В.	5,16
		Пасечников В.Д.	6,19	Эсауленко Е.В.	1,3
		Пацюк О.В.	2,36	Яковлев А.А.	1,3; 2,13; 3,31; 4,29