

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

7
2014

гастроэнтерология



ЦЕНТРАЛЬНОМУ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ
ИНСТИТУТУ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
г. МОСКВЫ – 40 ЛЕТ

СПЕЦЫПУСК

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

УРСОСАН – это:

- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза. Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Единственный препарат УДХК в России, имеющий в показаниях неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор*

* данные исследовательской компании КОМКОН ФАРМА 2011-2012



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., представительство в Москве. Тел./Факс: (495) 66561 03 www.ursosan.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Эффективная фармакотерапия. 7/2014. Гастроэнтерология. Спецвыпуск

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Гастроэнтерология»

О.Н. МИНУШКИН

Редакционный совет

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР,

И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Ю.В. ВАСИЛЬЕВ,

А.В. КАЛИНИН, Е.А. КОРНИЕНКО,

Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, М.А. ЛИВЗАН,

И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Гастроэнтерология»

О. АВДЕЕВА (med3@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректоры: Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 15 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может не

совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

Содержание

Люди. События. Даты

Актуальное интервью

Профессор И.Е. ХАТЪКОВ

«В юбилейный год мы начинаем новую веху в истории ЦНИИГ,
развивая старые традиции в составе МКНЦ»

4

Клиническая эффективность

О.М. МИХЕЕВА, И.А. КОМИССАРЕНКО, А.О. АКОПОВА

Железодефицитная анемия как основное проявление грыжи
пищеводного отверстия диафрагмы

8

И.Г. БАКУЛИН, Е.В. ВИННИЦКАЯ

Профилактика и лечение некоторых осложнений при циррозе печени

12

Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.В. КИСЕЛЕВА

Алкогольная болезнь печени в практике терапевта

22

А.И. ПАРФЕНОВ

Энтеропатии: новый взгляд на диагностику и лечение болезней
тонкой кишки

30

Клиническая практика

О.В. КНЯЗЕВ, А.И. ПАРФЕНОВ, Н.А. ФАДЕЕВА,

П.Л. ЩЕРБАКОВ, С.Г. ХОМЕРИКИ

Новые подходы к оценке эффективности терапии и достижения
биологической ремиссии болезни Крона (клинический случай)

38

Лекции для врачей

Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, О.А. СМИРНОВА, Т.Н. КУЗЬМИНА

Нутриционная поддержка после обширных резекций кишечника:
новые подходы

48

Effective Pharmacotherapy. 2014.
Issue 7. Gastroenterology.
Special Issue

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor

Gastroenterology

O.N. MINUSHKIN

Editorial Council

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu. V. VASILYEV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

O. AVDEYEVA

med3@webmed.ru

Contents

People. Events. Date

Actual interview

Professor I.Ye. KHATKOV 'During the celebration of the anniversary, we begin a new epoch in the history of the Central Research Institute of Gastroenterology by carrying on the traditions of the CRIG in the Moscow Clinical Applied Research Center'

4

Clinical efficacy

O.M. MIKHEYEVA, I.A. KOMISSARENKO, A.O. AKOPOVA

Iron deficiency anemia as a main manifestation of hiatal hernia

8

I.G. BAKULIN, E.V. VINNITSKAYA

Prophylaxis and treatment of some complications under liver cirrhosis

12

E.V. VINNITSKAYA, A.V. KISELEVA

Alcoholic liver disease in practice of general practitioner

22

A.I. PARFENOV

Enteropathies: novel view on diagnostics and treatment of small intestine diseases

30

Clinical practice

O.V. KNYAZEV, A.I. PARFENOV, N.A. FADEYEVA,

P.L. SHCHERBAKOV, S.G. KHOMERIKI

New approaches to estimation of treatment efficacy and attainment of biological remission in Crohn's disease

38

Clinical lectures

L.N. KOSTYUCHENKO, O.A. SMIRNOVA, T.N. KUZMINA

Nutritional support after massive bowel resections: new approaches

48

25 – 28 мая 2014 г. Москва

**ВСЕРОССИЙСКИЙ
ДЕНЬ БОРЬБЫ
С ОЖИРЕНИЕМ –**

ежегодное мероприятие
для специалистов и пациентов,
состоится 25 мая 2014 года
в рамках Конгресса.

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

25–28 мая 2014
г. Москва

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Здание Российской академии наук
Москва, Ленинский пр-т, 32А

**КОНТАКТНАЯ
ИНФОРМАЦИЯ
ОРГКОМИТЕТА
КОНГРЕССА**

ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России,
научно-организационный отдел:
тел.: (499) 129-01-24,
тел./факс: (499) 126-33-06,
org@endocrincentr.ru,
post@endocrincentr.ru
www.endocrincentr.ru



**II Всероссийский конгресс
ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ЭНДОКРИНОЛОГИИ
с участием стран СНГ**

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:
WWW.RUSEENDO.COM

НАУЧНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике.
3. Эндокринология будущего – превентивная, предсказательная, персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений.
7. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема.
8. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний.
9. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы.
10. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии.
11. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии.
12. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
13. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии.
14. Актуальные проблемы эндокринной хирургии.
15. Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного профессионального обучения в эндокринологии.

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



Общественная Организация
«Российская ассоциация эндокринологов»



ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России



Профессор И.Е. ХАТЬКОВ: «В юбилейный год мы начинаем новую веху в истории ЦНИИГ, развивая старые традиции в составе МКНЦ»



Развитие современной гастроэнтерологии невозможно без крупных профильных НИИ с собственной клинической базой, аккумулирующих научную информацию, обрабатывающих ее и в конечном счете создающих новые подходы к диагностике и лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта. Одним из ведущих российских институтов данного профиля, безусловно, является Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (ЦНИИГ) Департамента здравоохранения г. Москвы. Созданный в 1967 г. на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского медицинского института, ЦНИИГ уже спустя 6 лет обрел независимость и собственное просторное здание на шоссе Энтузиастов, 86. Спустя еще 40 лет, в юбилейный для института год, ЦНИИГ был объединен с соседней ГКБ № 60 и продолжил свою работу в составе многопрофильного Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ), благодаря чему существенно усилилась хирургическая составляющая и появились новые возможности для кооперации научной, лечебной и образовательной деятельности. О пути, пройденном учреждением за эти годы, его истории, настоящем и будущем мы беседуем с директором МКНЦ, д.м.н., профессором Игорем Евгеньевичем ХАТЬКОВЫМ.

– Какие основные вехи в истории ЦНИИГ можно выделить?

– Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии был создан в 1967 г. по инициативе Б.В. Петровского, возглавлявшего на тот момент Министерство здравоохранения СССР. Наряду с академиком АН СССР Б.В. Петровским у истоков института стояли такие светила отечественной медицинской науки, как академик АМН А.Л. Мясников, организовавший отделение хронических гепатитов и портальной

гипертензии, и академик АМН В.П. Василенко, ставший первым директором института.

До 1973 г. институт числился как всесоюзный, а затем в силу разных причин он перешел в ведение Московского комитета здравоохранения, получил собственное здание и коечный фонд в 540 коек.

Год назад в рамках реализации программы модернизации здравоохранения ЦНИИГ был объединен с расположенной в непосредственной близости городской клинической больницей № 60, благодаря

чему коечный фонд увеличился до 1,5 тысячи коек. Возникшее учреждение получило название Московского клинического научно-практического центра. Таким образом, в юбилейный год мы стали многопрофильным научно-исследовательским лечебным учреждением, что дало нам новые возможности для оказания помощи больным не только гастроэнтерологического профиля – в новом клиническом центре мы лечим пациентов, страдающих заболеваниями различных органов и систем. Благодаря тому



Центральному научно-исследовательскому институту гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы – 40 лет

что МКНЦ является многопрофильным учреждением, расширилось и поле нашей научной и образовательной деятельности, теперь оно охватывает не только гастроэнтерологию, но и кардиологию, пульмонологию, ревматологию, эндокринологию и другие области медицины.

– Существуют ли сегодня приоритетные направления научной деятельности в области гастроэнтерологии?

– Да, существуют. Это заболевания поджелудочной железы, печени, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также воспалительные и невоспалительные заболевания кишечника. В соответствии с этими направлениями и сформированы клинические отделения института. При этом мы продолжаем развивать уже имеющиеся направления научной деятельности в новой современной форме, широко используя открывающиеся возможности мультидисциплинарного подхода.

У нас очень сильное отделение гепатологии. Этим разделом гастроэнтерологии много занимался один из директоров ЦНИИГ академик РАМН А.С. Логинов. Именно он внедрил лапароскопические методы в гепатологию, научив хирургов проводить лапароскопические вмешательства. Кроме того, он выпустил цветной лапароскопический атлас, много занимался вопросами биопсии печени и рентгенологических исследований этого органа. В целом лапароскопические вмешательства гораздо менее травматичны для пациента, поэтому мы стараемся использовать эту технологию везде, где только возможно: 70–80% онкологических операций (в том числе самых сложных) в ЦНИИГ проводятся лапароскопически. Применение данного подхода сокращает время реабилитации и упрощает процесс восстановления.

Еще одним чрезвычайно востребованным диагностическим методом, активно разрабатыва-

емым в нашем центре, является эндоскопия. Именно профессор Ю.В. Васильев первым в мире провел эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию.

В настоящее время наши специалисты активно занимаются интестиноскопией (эндоскопией тонкой кишки) и капсульной эндоскопией. А недавно наш центр приобрел два конфокальных гастроскопа, прибора, позволяющего получать информацию практически на клеточном уровне, благодаря чему мы можем прицельно брать материал для биопсии и ставить точные диагнозы. В своей работе сотрудники ЦНИИГ активно используют методику ультразвукового эндоскопического исследования. Интересно, что эта методика позволяет проводить не только диагностические, но и лечебные манипуляции – под контролем ультразвукового исследования нередко осуществляется дренирование, стентирование, взятие пункций и другие.

Отмечу, что арсенал устройств для диагностики и лечения у нас действительно огромен. В МКНЦ имеется все необходимое высокотехнологичное оборудование, есть даже знаменитая роботизированная хирургическая стойка «Да Винчи». «Да Винчи» используются преимущественно в урологии, но в нашем центре робот задействован также в хирургии печени, прямой кишки и некоторых других областях. Мы проводим самые сложные гепатологические операции с использованием робота «Да Винчи». Вообще любое высокотехнологичное оборудование, попадающее к нам, сразу начинает активно использоваться, простое не бывает.

– Проводятся ли на базе ЦНИИГ клинические исследования фармпрепаратов?

– У нас активно исследуются все основные группы препаратов, применяемые в гастроэнтерологии: ингибиторы протонной помпы, гастропротекторы, препараты, восстанавливающие состояние

микрофлоры кишечника, и другие. Кроме того, в ЦНИИГ постоянно проводятся исследования в области нутрициологии, по изучению эффективности различных диагностических и лечебных методик – фактически мы с научной точки зрения изучаем все аспекты гастроэнтерологии. В настоящее время планируется создание специального отдела клинических испытаний, который бы вывел проведение научных исследований на принципиально новый уровень.

– Какие терапевтические направления работы ЦНИИГ Вы считаете самыми важными?

– Отличительной особенностью нашего института можно назвать широкую клиническую практику. Даже сейчас, когда в России принимаются меры по усилению амбулаторной службы, количество поступающих к нам пациентов не уменьшается. И это очень хорошо, поскольку наши ученые-клиницисты имеют возможность накапливать собственный обширный опыт. Очевидно, что прекрасная теоретическая подготовка, умноженная на личный врачебный опыт, существенно повышает общее качество диагностики и лечения наших пациентов. Блестящая подготовка наших врачей положительно сказывается и на качестве проводимых на базе МКНЦ клинических исследований.

Непрерывный поток пациентов позволяет сотрудникам МКНЦ ежедневно оттачивать врачебное мастерство и расширять диагностический ряд. Я лично за полтора года работы в этом учреждении увидел много нозологических форм и клинических случаев, с которыми не встречался ранее, несмотря на многолетнюю врачебную работу.

Одним из основных направлений лечебной деятельности ЦНИИГ являются невоспалительные и воспалительные заболевания кишечника. Врачи нашего центра, занимающиеся болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом

гастроэнтерология



Центральному научно-исследовательскому институту гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы – 40 лет

гастроэнтерология

и другими заболеваниями с воспалительным патогенезом, уже накопили огромный опыт лечения пациентов с такими диагнозами.

Мы также активно работаем с пациентами гепатологического профиля (к ним относятся прежде всего больные с циррозами различной этиологии и пациенты, страдающие вирусными гепатитами), занимаемся лечением заболеваний поджелудочной железы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В последнее время в нашем учреждении уделяется особое внимание проблеме ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Хирургическое лечение ожирения в России пока не вошло в рутинную практику, как, например, в США, но определенные подвижки в этом направлении есть. Однако следует понимать, что ожирение нельзя вылечить усилиями одного только хирурга. В ЦНИИГ – МКНЦ с пациентами, страдающими ожирением и сахарным диабетом, работает междисциплинарная команда, куда входят эндокринолог, гастроэнтеролог, психотерапевт, а при необходимости в лечебный процесс включаются и другие специалисты. Создать эту группу нам позволили возможности, возникшие после объединения с ГКБ № 60 и образования МКНЦ. Когда пациент с ожирением поступает к нам в центр, он проходит полноценное обследование. При участии различных специалистов определяются показания и противопоказания к вариантам хирургического лечения ожирения, отслеживается состояние пациента в послеоперационном периоде, в том числе его пищевой статус...

– Означает ли это, что в ЦНИИГ стали активно развиваться хирургические методы лечения в целом?

– Да. Можно сказать, что за последнее время в нашем центре в значительной мере изменилось представление о месте хирургических методов. Год назад у нас было всего

54 хирургические койки, то есть хирургия занимала десятую часть коечного фонда стационара. Сейчас в штате МКНЦ – целая плеяда хирургов высочайшего уровня. Среди них специалисты по хирургии печени, поджелудочной железы, а также хирурги-колопроктологи, активно занимающиеся в том числе хирургией злокачественных новообразований. Чрезвычайно важно, что подавляющее большинство онкологических операций (включая самые сложные) у нас выполняются с использованием малоинвазивных подходов. Со временем объемы оказания хирургической помощи гастроэнтерологическим больным в нашем институте будут только увеличиваться.

Сегодня в МКНЦ создана структура хирургических отделений, фактически повторяющая структуру отделений терапии. Любой пациент гастроэнтерологического профиля, госпитализированный в наш стационар, может получить всю необходимую помощь: и диагностическую, и терапевтическую, и при необходимости хирургическую. Кроме того, мы также занимаемся реабилитацией наших больных. Внедрение такого цельного комплексного подхода в лечебном учреждении я считаю огромным достижением.

– А как определяются приоритетные направления развития учреждения?

– Новые направления создаются под конкретных людей. Иными словами, если у нас есть специалист, активно занимающийся какой-либо проблематикой и способный возглавить соответствующее структурное подразделение, то он встает во главе этого подразделения. У нас работает множество специалистов мирового уровня. Они постоянно посещают международные конференции, конгрессы и симпозиумы, где выступают в одном ряду с ведущими западными коллегами.

Не забываем мы и о сохранении традиций преемственности:

в МКНЦ проходят интернатуру и ординатуру молодые специалисты, есть курсы последипломного образования, сертификационный курс по гастроэнтерологии, раз в два-три месяца проводятся различные мастер-классы.

Мы занимаемся образовательной деятельностью и в интернете, в частности развиваем онлайн-проект мастер-классов по хирургии – портал лапароскопия.рф. На этом сайте можно посмотреть прямые трансляции из наших операционных с комментариями ведущих хирургов института. Более того, пользователи могут задавать хирургу вопросы по ходу операции, что обеспечивает полный эффект присутствия и очень важно для врачей из отдаленных регионов нашей страны.

Наши сотрудники регулярно посещают региональные гастроэнтерологические конгрессы, где обмениваются опытом с коллегами из других городов. И конечно, мы приглашаем наших российских и зарубежных коллег на мероприятия, организуемые нашим институтом. Так, 5–6 марта состоится XXXX юбилейная сессия ЦНИИГ «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии», посвященная 40-летию образования ЦНИИГ и 90-летию со дня рождения академика А.С. Логинова. На сессии мы обсудим широкий спектр вопросов во всех областях гастроэнтерологии: заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и других органов пищеварительной системы. В рамках сессии запланирован мастер-класс с прямой трансляцией из операционной. Будет проведен отдельный мастер-класс для молодых врачей по подготовке научных публикаций. Во время него пройдет специальный конкурс, победитель которого поедет на стажировку за рубеж. Уверен, что и сам мастер-класс, и последующее обучение за рубежом в значительной степени повысят уровень компетентности наших молодых врачей. ●

Конференция Практическая гастроэнтерология 2014



31 марта 2014

В программе конференции:
Диагностические, лечебные и тактические аспекты гастроэнтерологии.

На конференции будут представлены доклады специалистов ведущих медицинских центров Министерства здравоохранения РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы.

Председатель конференции:
Вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ "УНМЦ" УДП РФ, профессор, доктор медицинских наук
Олег Николаевич Минушкин.

Место проведения:
Здание Правительства Москвы, конференц-зал.
Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9 (ст. метро Краснопресненская, Смоленская, Баррикадная).

Начало работы конференции в 9.00.

Регистрация и более подробная информация
на сайте www.eestmedical.ru, по эл. почте: info@eestmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Участие в конференции бесплатное.

Технический организатор
EEC Medical
Educational Event Coordinator



Московский
клинический научно-
практический центр
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Железодефицитная анемия как основное проявление грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

О.М. Михеева, И.А. Комиссаренко, А.О. Аكوпова

Адрес для переписки: Анна Олеговна Аكوпова, anna.akopova@mail.ru

В статье отражены проблемы диагностики и лечения железодефицитной анемии. Рассмотрен случай хронической постгеморрагической железодефицитной анемии у больного с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы больших размеров.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, ферритин, Ферро-Фольгамма

Общие положения

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это гипохромная микроцитарная анемия, возникающая из-за снижения ресурсов железа в организме. ЖДА – одно из самых частых заболеваний всех возрастных групп [1, 2].

В организме взрослого человека содержится около 3–4 г железа.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире около 1,8 млрд человек страдает ЖДА и 3,6 млрд – скрытым дефицитом железа [3]. ЖДА встречается у 10–15% взрослого населения России, среди женщин детородного возраста частота ЖДА достигает 30% [4].

Дефицит железа в организме приводит к нарушению синтеза гемоглобина и уменьшению его содержания в эритроцитах. Железо также входит в состав миоглобина, ферментов (каталаза, пероксидаз, цитохромов), отвечающих за транспорт кислорода к клеткам. Дефицит железа приводит к нарушениям окислительно-восстановительных реакций, функцио-

нирования иммунной и нервной систем [4].

Железодефицитная анемия развивается постепенно, после длительного периода латентного дефицита железа, который характеризуется уменьшением количества железа в депо (результаты анализа крови показывают сниженный уровень ферритина). Затем возникает дефицит транспортного железа (уменьшается процент насыщения трансферрина железом, возрастает железосвязывающая способность сыворотки крови). После истощения депо нарушается эритропоэз, увеличивается количество гипохромных эритроцитов и концентрация протопорфирина в эритроцитах. На всех этих этапах показатели периферической крови остаются в норме, что значительно усложняет диагностику железодефицита [5, 6].

Диагностика железодефицитной анемии основывается на клинической картине и результатах клинического анализа крови.

Согласно рекомендациям ВОЗ критерием анемии является снижение

концентрации гемоглобина для женщин менее 120 г/л, для мужчин – менее 130 г/л.

По степени тяжести различают легкую анемию (гемоглобин крови выше 90 г/л), среднюю (70–89 г/л) и тяжелую (менее 70 г/л) [7].

Основные клинические симптомы анемии – слабость, повышенная утомляемость, головокружение, тахикардия.

При латентном дефиците железа отмечается снижение иммунитета за счет уменьшения количества Т-лимфоцитов, нарушения синтеза интерлейкинов [5, 8]. Из-за нарушения структуры и функции эпителиальных тканей у больных отмечается ломкость и выпадение волос, ломкость ногтей, сухость кожи, ангулярный стоматит, атрофические изменения слизистой оболочки пищевода и желудка [1, 5].

Для ЖДА характерны извращения вкуса и запаха.

При ЖДА развиваются выраженные метаболические нарушения – боли в мышцах при физической нагрузке, парестезии, гипотермия, вазомоторные расстройства. Общий анализ крови показывает снижение уровня гемоглобина, гематокрита, гипохромии, микроцитоз и анизцитоз эритроцитов.

Ферритин сыворотки считается важнейшим показателем для оценки запасов железа в организме. Его снижение свидетельствует о дефиците железа, даже если остальные показатели в норме. Низкие значения ферритина в сочетании со



сниженными показателями эритроцитов или гемоглобина указывают на железодефицитный характер анемии [9].

Процент насыщения трансферрина железом позволяет оценить состояние транспортного пула железа.

Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) – это потенциальная способность сыворотки крови к связыванию железа. Железодефицитная анемия – частый симптом многих гастроэнтерологических заболеваний.

Основными причинами возникновения анемии являются кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушения всасывания железа, его недостаточное поступление с пищей [2, 7].

Хроническая постгеморрагическая ЖДА развивается вследствие длительных occultных (скрытых) кровопотерь [1].

Основная задача врачей – найти причину развития анемии. Сделать это достаточно сложно, необходимо провести множество исследований.

Источниками кровопотери, особенно у лиц пожилого возраста, часто бывают кровоточащие злокачественные и доброкачественные опухоли. Другими причинами постгеморрагической ЖДА могут быть грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулы, варикозное расширение вен пищевода, эрозивно-язвенные поражения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, язвенный колит), сосудистые мальформации, геморрой [1, 10].

Как показали результаты проведенных в последние годы исследований, у 2,2–15,9% больных ЖДА диагностируется целиакия. Характерные при целиакии повреждения слизистой оболочки начальных отделов тонкой кишки приводят к нарушению всасывания железа [11].

Клинический случай

Больной А. 78 лет обратился в клинику с жалобами на выраженную слабость, головокружение в течение последних 2–3 лет. При обследовании в общем анализе крови

отмечено снижение гемоглобина до 58 г/л.

При осмотре обращала на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек.

С учетом того что наиболее частыми причинами развития ЖДА в пожилом и старческом возрасте являются кровотечения из ЖКТ и онкологические заболевания, больной прошел соответствующее обследование. В общем анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 62 г/л, эритроцитов до $3,98 \times 10^6/\text{мм}^3$ (4,3–5,7), гематокрита до 21,8 (35,0–50,0), имелись гипохромия, микроцитоз, анизоцитоз. Биохимический анализ крови показал снижение концентрации сывороточного железа до 1,0 мкмоль/л (12,5–32,2), уровень ферритина – 120 мкг/л (20–300), трансферрина – 480 мг/дл (200–360), латентная железосвязывающая способность сыворотки – 78 мкмоль/л (2,8–53,7), ОЖСС – 75 мкмоль/л (44,8–71,6).

Онкомаркеры РЭА (раково-эмбриональный антиген), СА 19-9, СА 242, ПСА, альфа-фетопrotein в пределах референсных значений. Анализ кала: реакция на скрытую кровь отрицательная.

При эзофагогастродуоденоскопии выявлена большая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (желудок вплоть до антрального отдела расположен выше диафрагмы, на слизистой оболочке имеются эрозии до 0,5 см). Взята биопсия из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии. По результатам морфологического исследования отмечен хронический слабо выраженный неактивный бульбит и дуоденит.

При УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки хронического холецистита.

По данным колоноскопии патологии не выявлено.

По данным рентгенологического исследования пищевода, желудка, тонкой кишки дистальный отдел пищевода огибает грыжевое выпячивание, в состав которого входит большая часть желудка (кардия, тело желудка и антральный отдел), при этом свод желудка расположен поддиафрагмально.

При КТ органов брюшной полости, грудной клетки выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) больших размеров.

По данным УЗИ мочевого пузыря, предстательной и щитовидной желез патологии не выявлено.

Для исключения наличия источника кровопотери в тонкой кишке проведена капсульная эндоскопия. Признаков продолжающегося и состоявшегося кровотечения нет.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что причиной ЖДА у больного является ГПОД с пролабированием желудка в грудную полость, сопровождающимся многолетними occultными кровотечениями.

От предложенного хирургического лечения ГПОД большой пока отказался. Пациенту назначены препараты железа (Ферро-Фольгамма по 1 таблетке 3 раза в день). На фоне приема препарата уже к концу недели отмечалась положительная динамика в виде уменьшения слабости, увеличения толерантности к физической нагрузке. Через 10 дней уровень гемоглобина возрос до 80 г/л.

Терапия железодефицитной анемии

Терапия ЖДА должна быть направлена на устранение причины развития анемии и восполнение содержания железа в организме.

Пациентам рекомендуется соблюдать диету с высоким содержанием железа (мясо, говяжья печень, гречневая крупа, яблоки, гранат и др.) и одновременно принимать аскорбиновую кислоту для улучшения всасывания железа в тонкой кишке. Кроме того, аскорбиновая кислота способствует частичной ионизации пищевого железа Fe^{3+} и образованию ионов Fe^{2+} .

Однако следует помнить, что заместить дефицит железа с помощью одной диетотерапии невозможно. Необходим длительный прием препаратов железа не только до нормализации уровня гемоглобина в крови, но и до пополнения депо железа.

гастроэнтерология



Предпочтение следует отдавать пероральным препаратам железа ввиду длительности их приема. Наиболее эффективными являются ионные препараты, содержащие соли двухвалентного железа (Fe^{2+}), в частности сульфат железа (II). Они обладают хорошей растворимостью и высокой способностью к диссоциации, легко проникают в кровь путем пассивной диффузии.

Парентеральное введение железа более эффективно, но чаще сопровождается выраженными побочными действиями. Такое введение целесообразно только при нарушении всасывания железа в кишечнике, отсутствии эффекта от перорального приема, наличии противопоказаний к пероральному приему [5, 8].

В последнее время было убедительно показано, что повышение эффективности лечения ЖДА пероральными железосодержащими препаратами может быть достигнуто

путем включения в их состав дополнительных компонентов, существенно облегчающих всасывание Fe^{2+} в тонкой кишке и способствующих его быстрому включению в процесс костномозгового кроветворения [9].

Ферро-Фольгамма: эффективность и безопасность

Ферро-Фольгамма – комбинированный антианемический препарат, содержащий двухвалентное железо в виде простой соли сульфата железа, витамин B_{12} , фолиевую и аскорбиновую кислоту.

Аскорбиновая кислота улучшает всасывание железа в тонкой кишке. Витамин B_{12} и фолиевая кислота участвуют в образовании и созревании эритроцитов.

Активные компоненты препарата находятся в специальной нейтральной оболочке, которая обеспечивает их всасывание главным образом в верхнем отделе тонкой кишки. Отсутствие местного раздражающего

действия на слизистую оболочку желудка способствует хорошей переносимости препарата.

Ферро-Фольгамма назначается по 1–2 капсулы 3 раза в день после еды. Длительность приема зависит от степени тяжести ЖДА.

Высокая эффективность и безопасность применения препарата Ферро-Фольгамма у больных ЖДА подтверждена результатами многочисленных клинических исследований. Авторы, изучавшие эффективность длительного лечения Ферро-Фольгаммой больных ЖДА, отмечают исключительно хорошую переносимость препарата и крайне редкое развитие нежелательных побочных эффектов [9].

Заключение

Эффективность терапии ЖДА зависит не только от устранения причин, вызвавших анемию, но и от правильного выбора эффективного комбинированного железосодержащего препарата. ☺

Литература

1. Гериатрическая гематология / под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. Т. 11. М.: Медиум, 2012. С. 409–415.
2. Низовцева О.А. Особенности лечения железодефицитных состояний в гастроэнтерологии // Трудный пациент. 2012. № 6. С. 24–28.
3. WHO/NHD. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control: a guide for programme managers, 2001.
4. Цветкова О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии // Русский медицинский журнал. 2009. № 5. С. 387.
5. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Мартынов А.И. Внутренние болезни: учебник. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медия, 2009.
6. Геворкян М.А., Кузнецова Е.М. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии // Русский медицинский журнал. 2011. № 20. С. 38–39.
7. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний // Анемия. 2005. № 4. С. 4–10.
8. Малкоч А.В., Анастасевич Л.А., Филатова Н.Н. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста // Лечащий врач. 2013. № 4. С. 37–41.
9. Струтынский А.В. Железодефицитные анемии. Диагностика и лечение // Трудный пациент. 2013. № 12. С. 38–43.
10. Kapadia S., Jagroop S., Kumar A. Cameron ulcers: an atypical source for a massive upper gastrointestinal bleed // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. № 35. P. 4959–4961.
11. Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. М.: МИА, 2009.

Iron deficiency anemia as a main manifestation of hiatal hernia

O.M. Mikheyeva, I.A. Komissarenko, A.O. Akopova

Moscow Clinical Applied Research Center of the Moscow City Health Department

Contact person: Anna Olegovna Akopova, anna.akopova@mail.ru

The article addresses diagnosis and management of iron deficiency anemia. A case of post hemorrhage iron deficiency anemia due to large hiatal hernia is reported.

Key words: iron deficiency anemia, ferritin, Ferro-Folgamma



Уважаемый коллега!

Приглашаем Вас принять участие в работе

Юбилейной XXXX Научной Сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии

«ДИССКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ»

5-6 марта 2014г.

В программе сессии:

- * Круглые столы экспертов по следующим тематикам: проблемы диагностики и лечения ВЗК, хронических заболеваний печени, поджелудочной железы, пищевода и желудка;
- * Пре-конгресс курсы по написанию и публикации медицинских статей в международных изданиях и курс по биостатистике. Преподаватели курсов - международные эксперты.
- * Прямые non-stop трансляции из операционной, посвященные малоинвазивной хирургии всех отделов ЖКТ.
- * Более 15-ти международных экспертов выступят с докладами и примут участие в работе круглых столов во время Сессии.

Информация на сайтах:
гастросессия.рф / www.mknc.ru



Профилактика и лечение некоторых осложнений при циррозе печени

И.Г. Бакулин^{1,2}, Е.В. Винницкая¹

Адрес для переписки: Игорь Геннадьевич Бакулин, igbakulin@yandex.ru

¹Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский клинический научно-практический центр

²Московский государственный университет пищевых производств, Медицинский институт усовершенствования врачей

В статье приводятся методы оценки функциональных резервов печени и прогноза выживаемости при циррозе печени. Кроме того, обсуждаются возможности диагностики, профилактики и лечения (терапевтические, эндоскопические, хирургические) таких осложнений этого заболевания, как кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит. Отмечается, что от эффективности мероприятий по профилактике и лечению осложнений зависит продолжительность и качество жизни больных циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит, варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензия, гепатодепрессия, эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода, трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование

Введение

Лечение больных циррозом печени остается одной из ключевых проблем современной медицины в целом и гастроэнтерологии и гепатологии в частности. Это связано, во-первых, с высокой частотой госпитализации таких больных. По данным Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, в 2011–2013 гг. число пациентов с циррозом печени в среднем составило 44–51% от общего числа пациентов, пролеченных в отделении хронических заболеваний печени (табл. 1). Во-вторых, для

цирроза печени характерны быстрая инвалидизация и высокая смертность (по разным данным, уровень смертности в течение 5 лет после постановки диагноза составляет от 45 до 86%). В-третьих, следует учитывать недостаточный на сегодняшний день объем трансплантаций печени в России – до 100 в год при потребности в несколько тысяч подобных вмешательств.

Быстрая инвалидизация и высокая смертность в результате развития осложнений цирроза печени, отсутствие альтернативных трансплантации печени

консервативных методов лечения пациентов, находящихся в терминальной стадии заболевания, диктуют необходимость разработки новых подходов к терапии. В мире сегодня активно ведутся поиски альтернативных методов лечения в двух направлениях. Первое – создание генно-инженерных препаратов, активно влияющих на структурные изменения печени при циррозе. Второе – использование стволовых клеток крови и клеток-предшественников клеток печени, позволяющих восстановить поврежденные при цирротической трансформации функции печени. Кроме того, продолжают исследования по изучению антифибротических свойств известных противовирусных препаратов (аналоги нуклеоти(зи)дов, интерфероны) и гепатопротекторов, по поиску новых антифибротических агентов.

У больных циррозом печени необходимо уточнять функциональные резервы печени и прогноз выживаемости, чтобы своевременно выявлять тех, кто нуждается в трансплантации [1]. Кроме того, оценка прогностических факторов как исходно, так и в динамике позволяет проанализировать эффективность проводимых лечебно-профилактических методов.



тических мероприятий. Степень тяжести цирроза печени в зависимости от печеночно-клеточной недостаточности можно определить по классификации Чайлда – Пью (Child – Pugh) (табл. 2). Для оценки риска летального исхода у пациентов с алкогольным гепатитом обычно применяется индекс Маддрей (Maddrey's Discriminant Function, DF, – дискриминантная функция Маддрей) [2]. Индекс Маддрей рассчитывается по формуле: $DF = 4,6 \times (\text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг\%)}$. Индекс Маддрей, превышающий 32 ($DF > 32$), указывает на 30–50%-ную вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца. Шкала оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени MELD (Model for end-stage liver disease) позволяет уточнить жизненный прогноз пациентов с циррозом печени с использованием формулы: $R = 0,957 \times \text{Log (креатинин мг/дл)} + 0,378 \times \text{Log (билирубин мг/дл)} + 1,120 \times \text{Log (международное нормализованное отношение)} + 0,643$. Жизненный прогноз пациентов со значением индекса MELD > 18 оценивается как неблагоприятный. При MELD > 11 вероятность смертельного исхода в течение 30 дней составляет 22% [3]. Главной причиной смерти при циррозе печени являются осложнения, основными среди которых следует считать кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода как проявление портальной гипертензии, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром, печеночную недостаточность и портосистемную энцефалопатию. Учитывая недостаточное количество операций по трансплантации печени в России и пока еще отсутствие фармакоагентов для лечения собственно цирроза и фиброза печени, чрезвычайно актуальность приобретают мероприятия по профилактике и лечению осложнений при циррозе пече-

Состав больных, выписанных из отделения хронических заболеваний печени с диагнозом цирроза печени за 2011–2013 гг.

	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Всего пациентов, пролеченных за год, абс.	879	854	953
Больных циррозом печени, абс. (%), из них	372 (42,3)	406 (47,54)	415 (43,5)
■ циррозом вирусной этиологии	31 (8,3)	34 (8,4)	56 (13,5)
■ циррозом алкогольно-вирусной этиологии	42 (11,3)	57 (14,0)	56 (13,5)
■ циррозом алкогольной этиологии	225 (60,5)	229 (56,4)	216 (52,0)
■ циррозом неуточненной этиологии	22 (5,9)	20 (4,9)	15 (3,6)
■ первичным билиарным циррозом	52 (14,0)	66 (16,3)	72 (17,4)

Таблица 2. Классификация циррозов печени по Чайлду – Пью*

Количество баллов	Билирубин мг/% (мкмоль/л)	Альбумин г/%	Протромбиновое время, с, протромбиновый индекс	Печеночная энцефалопатия, стадия	Асцит
1	< 2 (<35)	> 3,5	1–4 (80–60)	Нет	Нет
2	2-3 (35-50)	2,8–3,5	4–6 (60–40)	I–II	Эпизодический
3	> 3 (>50)	< 2,8	> 6 (< 40)	III–IV	Рефрактерный

* Классы по Чайлду – Пью: А – 5–6 баллов, В – 7–9, баллов, С ≥ 9 баллов.

Таблица 3. Классификация варикозно-расширенных вен пищевода по К.Ж. Raquet (1983 г.)

Степень варикозного расширения вен пищевода	Описание
I	Единичные эктазии вен диаметром до 4 мм, которые не определяются рентгенологически
II	Единичные стволы диаметром до 8 мм, преимущественно в нижней трети, выступающие в просвет менее 1/3 просвета пищевода, отсутствие признаков истончения эпителия на венах
III	Столбы варикозно-расширенных вен пищевода диаметром более 8 мм и сужающих просвет пищевода более чем на 1/3, на поверхности которых отмечаются единичные «красные маркеры» или ангиэктазии
IV	Просвет пищевода полностью выполнен варикозными узлами даже при максимальной инсuffляции воздухом с наличием на поверхности эрозий и/или ангиэктазий

Таблица 4. Значения индекса, предложенного Североитальянским эндоскопическим клубом (NIEC)

Показатель	Группы	Баллы
Класс цирроза печени по Чайлду – Пью	A	6,5
	B	13,0
	C	19,5
Размер варикозных узлов	Мелкие	8,7
	Средние	13,0
	Большие	17,4
«Красные пятна»	Отсутствуют	3,2
	Несколько	6,4
	Умеренно	9,6
	Значительно	12,8

Примечание. NIEC (North Italian Endoscopic Club) – Североитальянский эндоскопический клуб.



Таблица 5. Риск кровотечения в зависимости от величины индекса NIEC в течение 1 года

Показатель	Группы риска					
	1	2	3	4	5	6
Индекс NIEC	< 20	20–25	25–30	30–35	35–40	> 40
Вероятность кровотечений в течение года, %	1,6	11	15	23	38	70

Таблица 6. Методы остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода

Методы	Описание
Терапевтические	Октреотид/соматостатин Вазопрессин + нитроглицерин Терлипрессин
Эндоскопические	Склеротерапия Лигирование
Хирургические	Шунтирование Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (черезвнутриаремный, внутрипеченочный, воротно-системный шунт) Балонная тампонада



Примечание. HVPG (hepatic venous pressure gradient) – градиент давления в печеночной вене.

Рис. 1. Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени

ни. От эффективности применяемых мер зависит продолжительность жизни больных.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода

Наиболее распространенным осложнением синдрома портальной гипертензии является варикозное расширение вен пищевода и желудка, которое во многих случаях может сопровождаться кровотечением и приводить к смерти больного. Варикозное расширение вен пищевода и желудка обусловлено образованием портокавальных анастомозов, направленных на декомпрессию воротной системы [4]. Среди портосистемных коллатералей пищеводные имеют наибольшую клиническую значимость из-за их склонности к кровотечениям – примерно в 1/3 случаев [5]. Существует множество классификаций варикозного расширения вен пищевода, которые учитывают расположение и диаметр венозных стволов, наличие деструкции сосудистой стенки. Однако самой распространенной является классификация, предложенная К.Ж. Raquet (1983) (табл. 3) [6]. От степени варикозного расширения вен пищевода по классификации К.Ж. Raquet зависит дальнейшая тактика ведения больного. Так, при I и II степени в отсутствие «красных маркеров» рекомендуется постоянный прием неселективных бета-блокаторов и/или карведилола (альфа-1- и бета-блокатор), а также проведение диагностической эзофагогастроэкопии 1 раз в 6 месяцев. При III и IV степени помимо консервативной терапии показана эндоскопическая (чаще всего эндоскопическое лигирование варикозного расширения вен пищевода), а в ряде случаев – трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование в связи с высоким риском развития кровотечения.

Любопытным представляется алгоритм по оценке прогноза риска кровотечения на основании индекса, предложенного Североитальянским эндоскопическим



клубом (North Italian Endoscopic Club, NIEC) (1988) (табл. 4, 5).

Существует несколько методов (терапевтический, эндоскопический, хирургический) остановки кровотечения, каждый из которых имеет свои показания и точки приложения (табл. 6).

В одном из последних консенсусов по портальной гипертензии (2010) представлены основные подходы к диагностике, прогнозированию исходов, лечебно-профилактическим мероприятиям (терапевтические, эндоскопические, хирургические) [7]. За последние несколько лет указанные стандарты претерпели некоторые изменения, ряд положений получил подтверждение с позиции доказательной медицины (рис. 1).

В настоящее время оказание помощи больным циррозом печени при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода необходимо начинать с назначения вазоактивных препаратов. Препаратом выбора является терлипессин (Реместип, Ферринг).

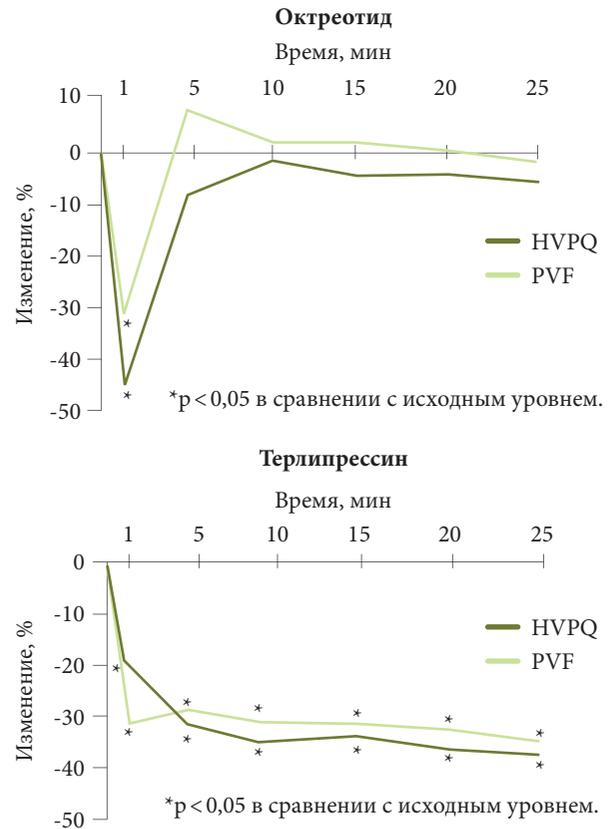
При остром кровотечении рекомендуется внутривенное струйное введение препарата в дозе 1,0 мг (10 мл) с интервалом 4–6 часов до остановки кровотечения. В последующие 3–5 дней введение препарата продолжается, он отменяется при отсутствии кровотечения в течение 24–48 часов. Кроме того, необходимо отметить возможность внутривенного введения терлипессина, что позволяет применять его на этапе догоспитальной медицинской помощи.

Накоплена достаточная доказательная база применения терлипессина при развитии острого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. Терлипессин в таких случаях не только быстро останавливает кровотечение, но и, что более важно, снижает смертность. Так, было показано, что уже через 5 минут после внутривенного струйного введения 2 мг терлипессина достоверно (на 30%)

снижаются градиент венозного давления в печени (hepatic venous pressure gradient, HVPG) и кровоток в воротной вене (portal venous flow, PVF). При этом указанный эффект терлипессина сохраняется длительно в отличие от такового октреотида, который снижает HVPG уже через 1 минуту на 45% [8], однако через 5 минут показатели HVPG практически возвращаются к исходным значениям (рис. 2).

Кроме того, в плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что применение терлипессина позволяет остановить кровотечение при варикозном расширении вен пищевода в течение 12 часов у 70% больных циррозом печени. Коэффициент выживаемости через 1 месяц после острого кровотечения при варикозном расширении вен пищевода по сравнению с группой плацебо был достоверно выше – 90 и 62% соответственно [9]. Наряду с назначением вазоактивных препаратов с первых дней рекомендуется проводить антибактериальную терапию для профилактики портосистемной энцефалопатии.

Следующий этап медицинской помощи, который часто совпадает с поступлением пациента в стационар, – эндоскопическое исследование. Во время данного исследования не только делается общее заключение (например, состояние после кровотечения при варикозном расширении вен пищевода, картина состоявшегося кровотечения из язвы желудка и т.д.), но и, что имеет значение для определения последующей тактики лечения, уточняется степень варикозного расширения вен пищевода. Если есть возможность, выполняется эндолигирование варикозного расширения вен пищевода. Далее следует динамическое наблюдение, лабораторно-инструментальное обследование, в ходе которого оцениваются предикторы неблагоприятного прогноза контроля за кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода: степень тяжести цирроза печени



Примечание. HVPG (Hepatic venous pressure gradient) – градиент давления в печеночной вене. PVF (Portal venous flow) – кровоток в воротной вене.

Рис. 2. Влияние октреотида и терлипессина на градиент венозного давления в печени (HVPG) и кровоток в воротной вене (PVF)

(класс по Чайлду – Пью), количество баллов по шкале MELD, при возможности определяется HVPG (табл. 7).

Факторами, приводящими к развитию кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени, являются:

- градиент давления между давлением в воротной и давлением в печеночных венах: минимальный уровень, при котором возможно кровотечение, составляет 12 мм рт. ст.;
- размеры варикозного узла: чем они больше, тем выше риск кровотечения;
- наличие деструкции сосудистой стенки варикозно-расширенного венозного ствола и/или расширение интра- и субэпителиальных вен («красные маркеры»).



Таблица 7. Предикторы неблагоприятного прогноза контроля за кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода

Неблагоприятный прогноз	Предикторы
Повторное кровотечение в течение 5 суток (уровень доказательности 2B; B)	HVPG > 20 мм рт. ст. Печеночная недостаточность (класс C по Чайлду – Пью) Активное кровотечение во время эзофагогастродуоденоскопии
Летальность в течение 6 недель (уровень доказательности 2B; B)	Печеночная недостаточность (класс C по Чайлду – Пью) MELD ≥ 18 баллов

Примечание. HVPG (hepatic venous pressure gradient) – градиент венозного давления. MELD (model for end-stage liver disease) – шкала оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени.

При дальнейшем наблюдении за пациентом и положительной динамике проводится консервативная терапия, а в случае продолжающегося кровотечения или при показателях HVPG > 20 мм рт. ст. рекомендуется выполнять трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование ввиду высокого риска повторного кровотечения (табл. 7). При рецидиве кровотечения показано хирургическое лечение (трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование).

В последние годы получена доказательная база достоверно лучшего прогноза выживаемости при проведении трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования в комбинации с эндолигированием варикозно-расширенных вен пищевода в ранние сроки по сравнению с эндолигированием и консервативной терапией – 86 и 50% соответственно.

Гепаторенальный синдром

Еще одним грозным осложнением цирроза печени, которое может приводить к летальному исходу, является гепаторенальный синдром. Что касается темпов и распространенности гепаторенального синдрома, он развивается примерно в 18 и 39% случаев в течение 1 года и 5 лет после выявления асцита у больного циррозом печени. Кроме того, смертность больных с гепаторенальным синдромом через 12 дней достигает 50%, а через 3 месяца – почти 90%. Средняя продолжительность жизни после

диагностики составляет несколько недель.

По своей сути гепаторенальный синдром – это острая почечная недостаточность преренального типа, вызванная выраженной почечной вазоконстрикцией у больных с хроническими заболеваниями печени, тяжелой печеночной недостаточностью и портальной гипертензией.

В настоящее время подходы к ведению пациентов с гепаторенальным синдромом 1-го типа отработаны, что нашло отражение в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2010 г. [10]. Перечислим основные положения при лечении пациентов с гепаторенальным синдромом 1-го типа.

1. Отмена диуретиков (уровень доказательности A1).
2. Применение бета-блокаторов. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах как в случае продолжения применения препаратов указанной группы для профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, так и при их отмене (уровень доказательности C1).
3. Применение объемного парацетеза. Целесообразно только при напряженном асците для снижения дискомфорта (уровень доказательности B1).
4. Медикаментозная терапия. Терлипрессин в комбинации с альбумином следует считать препаратами первой линии.

Альтернативное направление – назначение комбинации октреотида и норадреналина (или мидодрина).

5. Трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование. Данные по применению трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования ограничены из-за частых противопоказаний у больных циррозом печени и гепаторенальным синдромом. При этом представлены данные об эффективности по улучшению функции почек и контролю за асцитом при гепаторенальном синдроме 2-го типа.
6. Заместительная терапия. При гепаторенальном синдроме 1-го типа могут использоваться гемодиализ или продленная гемофильтрация. Однако до настоящего времени не представлено данных о сравнительной эффективности медикаментозных и заместительных методов лечения.
7. Трансплантация печени. Считается методом выбора при гепаторенальном синдроме 1-го и 2-го типа (выживаемость составляет примерно 65%).
Что касается лекарственной терапии, в последние годы получена доказательная база достоверно лучшего долгосрочного прогноза выживаемости на фоне приема терлипрессина. Так, в 2013 г. был опубликован метаанализ, включавший 8 исследований (n = 377) влияния терлипрессина на выживаемость при гепаторенальном синдроме [11]. Было показано, что применение терлипрессина достоверно снижает летальность у пациентов с гепаторенальным синдромом на 15%, а в долгосрочном периоде (в течение 3 месяцев) – на 9%. Кроме того, длительное использование низких доз терлипрессина (менее 4 мг/сут) в комбинации с альбумином приводит к увеличению показателя выживаемости у таких пациентов. Терлипрессин рекомендуется назначать в дозе 1–2 мг (каждые 4–6 часов) внутривенно струйно. При этом лечение должно



продолжаться до тех пор, пока не нормализуется уровень креатинина в плазме (менее 130 мкмоль/л), на что в среднем требуется 10 дней. Если креатинин не снижается более чем на 25% в течение 3 дней, введение терлипессина прекращается.

Терлипессин противопоказан при ишемической болезни сердца. Необходимо следить за состоянием пациентов, получающих терлипессин, на предмет развития аритмий или признаков ишемии внутренних органов. Рецидивы гепаторенального синдрома 1-го типа после отмены терлипессина достаточно редки, в то же время его повторное назначение является эффективным (уровень доказательности A1).

При изучении эффектов терлипессина при гепаторенальном синдроме 1-го типа P. Solanki и соавт. (2003) показали, что в группе с терлипессином частота разрешения гепаторенального синдрома 1-го типа была достоверно выше по сравнению с плацебо и составила 42 и 0% соответственно ($p < 0,05$) [12].

Большой интерес представляет использование терлипессина в комбинации с альбумином. Как было показано в работе J. Uris и соавт. (2000), комбинированное применение терлипессина и альбумина в течение 9 суток при гепаторенальном синдроме 1-го типа улучшает почечную функцию (достоверно снижает уровень креатинина сыворотки крови в 3 раза, $p < 0,0001$), улучшает гемодинамические показатели (достоверно повышает уровень артериального давления), приводит к разрешению гепаторенального синдрома у 78% пациентов, подавляет активность сосудосуживающих систем [13]. Недавнее проспективное исследование с участием 18 больных с гепаторенальным синдромом подтвердило эффективность применения терлипессина в сочетании с альбумином у больных декомпенсированным циррозом печени, гепаторенальным синдромом и сепсисом [14].

Бактериальные инфекции

Этиология и клинические проявления спонтанного бактериального перитонита

Спонтанный бактериальный перитонит – тяжелое полиэтиологическое осложнение декомпенсированного цирроза печени, развивающееся в результате транслокации кишечной флоры на фоне избыточного бактериального роста, сопровождающееся воспалением брюшины, контаминацией асцитической жидкости, синдромом системной воспалительной реакции с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности [15]. Основным патогенетическим механизмом спонтанного бактериального перитонита считается транслокация бактерий из просвета кишечника в регионарные лимфоузлы, лимфу и кровотоки. Кроме того, в развитии спонтанного бактериального перитонита большую роль играют такие факторы, как портальная и внутрибрюшная гипертензия, избыточный бактериальный рост в просвете тонкой кишки, повышение проницаемости кишечной стенки, замедление кишечного транзи-

та, снижение местного иммунного ответа, нарушение фагоцитарной активности ретикуло-эндотелиальной системы печени и снижение защитных свойств асцитической жидкости.

Спонтанный бактериальный перитонит характеризуется высокой смертностью, поздней выявляемостью и остается до настоящего времени часто встречающимся, но редко диагностируемым осложнением цирроза печени [16]. Клиническая картина спонтанного бактериального перитонита, как правило, смазана. Основными симптомами являются разлитая абдоминальная боль различной интенсивности, лихорадка, рвота, диарея, признаки пареза кишечника, в ряде случаев отмечают быстро нарастающую печеночную энцефалопатию и гепаторенальный синдром.

У многих больных заболевание проявляется синдромом системной воспалительной реакции, который диагностируется при наличии по крайней мере 2 из 4 клинико-лабораторных параметров:

- 1) температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$;
- 2) частота сердечных сокращений > 90 уд/мин;

Таблица 8. Диагностические критерии спонтанного бактериального перитонита

Лихорадка – $37-38^{\circ}\text{C}$
Лейкоцитоз $> 12,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево
Тахикардия – частота сердечных сокращений > 90 уд/мин
Одышка – частота дыхательных движений > 20 уд/мин
Абдоминальные боли (при пальпации или самостоятельные)
Диспепсические явления (тошнота, рвота)
Нарастание энцефалопатии
Гепаторенальный синдром
Диарея
Полиморфно-ядерные лейкоциты в асцитической жидкости $> 250/\text{мм}^3$
Уровень С-реактивного белка в асцитической жидкости $> 5,0$ г/л
Выявление микроорганизмов классическим микробиологическим методом
В или С класс цирроза печени по Чайлду – Пью
Акустическая неоднородность (взвесь, нити фибрина)
Повышение уровня цитокинов в сыворотке крови и асцитической жидкости

гастроэнтерология



- 3) частота дыхательных движений > 20 дыхательных движений в минуту или PaCO₂ < 32 мм рт. ст.;
- 4) лейкоциты периферической крови > 12 × 10⁹/л или < 4 × 10⁹/л или число палочкоядерных форм > 10 [10, 15, 16].

Разработаны диагностические критерии, включение которых в алгоритм обследования позволяет значительно чаще выявлять спонтанный бактериальный перитонит (табл. 8). Частота выявления спонтанного бактериального перитонита с помощью данных критериев составила 21% по сравнению с 10%, когда учитывались только классические признаки проявления спонтанного бактериального перитонита [12, 17].

Антибиотикотерапия

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита (International Ascetic Club, IAC) 2000 г. до получения результатов посева асцитической жидкости всем больным при превышении числа нейтрофилов более 250 кл/мм³ рекомендуется проводить эмпирическую антибактериальную терапию [17]. С этой целью используются цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепим) [16]. Цефотаксим, наиболее изученный и часто применяемый препарат из этой группы, назначается каждые 12 часов в течение 5 дней внутривенно, минимальная разовая доза – 2 г [18].

В настоящее время выбор антимикробных препаратов первой линии терапии – процесс сложный и неоднозначный. Это связано с ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам, продолжительностью жизни тяжелых больных. Итальянские ученые во главе с S. Angeloni провели ряд исследований эффективности схем терапии спонтанного бактериального перитонита, рекомендованных IAC. Лечение цефотаксимом 32 больных

с классическими проявлениями спонтанного бактериального перитонита было успешным в 59% случаев. Остальным пациентам пришлось через 48 часов сменить антибиотик, что привело к разрешению инфекции в 87% случаев. Анализируя эффективность цефотаксима в группе больных спонтанным бактериальным перитонитом, в которой удалось получить рост бактериальной культуры, авторы получили хороший результат только в 44% случаев. Такую низкую эффективность авторы связывают с резистентностью микроорганизмов к данному антибиотику. Учеными был сделан вывод о необходимости поиска и других антибиотиков первой линии в лечении спонтанного бактериального перитонита [19].

Большим неосложненным спонтанным бактериальным перитонитом (при отсутствии шока, гастроинтестинального кровотечения, выраженной печеночной энцефалопатии или повышении сывороточного креатинина), не получавшим ранее профилактически фторхинолоны, может быть рекомендован офлоксацин внутрь в дозе не менее 400 мг каждые 12 часов. По мнению турецких исследователей Измирского университета, внутривенное введение в течение 2 дней каждые 12 часов по 200 мг офлоксацина с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки в течение еще 5 дней эффективнее внутривенного введения цефотаксима по 1,0 г каждые 12 часов в течение 7 дней [18]. I. Tuncer и соавт. считают, что ципрофлоксацин по 500 мг каждые 12 часов перорально не уступает цефотаксиму и цефтриаксону и даже превосходит их по эффективности в лечении спонтанного бактериального перитонита [20, 21]. Аминогликозиды при спонтанном бактериальном перитоните применять не рекомендуется в связи с более низкой эффективностью и высокой нефротоксичностью [17].

В соответствии с рекомендациями IAC эффективность прове-

дения адекватной антибактериальной терапии достигает 90% и оценивается по снижению содержания нейтрофилов в асцитической жидкости менее 250 клеток/мл, исчезновению местных и системных проявлений инфекции. Оптимальным критерием эффективности считается снижение числа нейтрофилов в асцитической жидкости через двое суток от начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями [17]. В этой связи в ходе терапии рекомендуется проводить хотя бы один повторный парацентез через 48 часов от начала терапии.

Критериями неэффективности считается ухудшение состояния в течение первых часов антибактериальной терапии, а также снижение числа нейтрофилов в асцитической жидкости менее чем на 25%. При отсутствии результата рекомендуется смена антибиотика с учетом чувствительности микрофлоры или эмпирически.

Применение альбумина

Парацентез с возмещением объема плазмы альбумином часто применяется при лечении рефрактерных асцитов. Эффективность и безопасность этой методики у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом остаются спорными. С.Н. Choi и соавт. (2005) провели исследование эффективности внутривенного введения альбумина больным со спонтанным бактериальным перитонитом, развившимся на фоне цирроза печени. Когорта из 42 больных была рандомизирована на 2 группы: пациенты 1-й группы (n = 21) получали стандартную терапию, 2-й группы (n = 21) – альбумин и диуретики. Кроме того, всем пациентам была назначена стандартная терапия с использованием антибактериальных средств. Общие показатели выживаемости были низкими и составили 42,5 и 22,5% через 6 месяцев и 12 месяцев после лечения соответственно.



РЕМЕСТИП®

Терлипрессин

Спассти пациента стало легче!



- *Терапия первой линии пациентов с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и ЖКТ^{1,2}*
- *Доказанно снижает смертность в результате острых варикозных кровотечений^{1,2,3}*
- *Обладает ограниченным количеством побочных эффектов^{1,2,3}*

реклама

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

1) Levacher S et al, The Lancet, 1995, 25, 865-868.

2) Söderlund C et al, Scand J Gastro, 1990, 25, 622-630

3) Feu F, D'Amico G, Bosch J. The acute bleeding episode: advances in drug therapy. In: Arroyo V, Bosch J, Rodes J, (eds.). Treatment in hepatology. Masson, Barcelona 1995: 9-22.

FERRING

PHARMACEUTICALS

ООО ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ
115054, Москва, Космодамианская наб., д.52,
стр. 4, б/ц «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: (495) 287-03-43, факс: (495) 287-03-42
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru
П №013886/01-2002 GR/005/06/12



Авторы отметили, что обе схемы продемонстрировали одинаковую эффективность в лечении спонтанного бактериального перитонита. Тем не менее исследователи считают целесообразным применение большеобъемного парацентаза с замещающей внутривенной инфузией альбумина в комплексной терапии напряженного или рефрактерного асцита и общепринятой терапии асцита у пациентов с циррозом печени и спонтанным бактериальным перитонитом [18–22]. Рекомендуется проведение коротких курсов бактериальной терапии с последующим переходом на длительный прием пребиотиков (лактозу).

Методы профилактики

Профилактику спонтанного бактериального перитонита рекомендуется проводить всем больным циррозом печени, осложненным асцитом и высоким риском развития тяжелых бактериальных инфекций, с применением фторхинолонов (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин) 400 мг внутрь каждые 12 часов в течение не менее 7 дней. В качестве альтернативных схем предлагаются комбинации фторхинолонов (ципрофлоксацин или офлоксацин) в сочетании с амоксициллин/клавулановой кислотой. (Применение невсасывающихся антибиотиков (полусинтетические производные рифамицина – рифаксимин) целесообразно на более ранних этапах до появления резистентного асцита.) В настоящее время фторхинолоны рассматриваются как важная самостоятельная группа химио-

терапевтических препаратов в составе класса хинолонов – ингибиторов ДНК-гиразы, которые характеризуются высокой клинической эффективностью, разнообразными показаниями к применению и представляют собой серьезную альтернативу бета-лактамам широкого спектра действия. Основными особенностями фторхинолонов являются высокая биодоступность при приеме внутрь, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки макроорганизма, длительная циркуляция в организме, элиминация почечными и внепочечными механизмами. Больные циррозом печени класса В и С по классификации Чайлда – Пью, перенесшие спонтанный бактериальный перитонит в анамнезе, относятся к группе риска повторного развития спонтанного бактериального перитонита. В настоящее время крупные рандомизированные исследования показали высокую эффективность непрерывной антибиотикопрофилактики у больных циррозом печени, перенесших спонтанный бактериальный перитонит. В соответствии с международными рекомендациями профилактика возвратного бактериального перитонита проводится непрерывно препаратами фторхинолонового ряда (норфлоксацин по 400 мг/сут). Появление резистентной микрофлоры в этом случае остается важной проблемой. В связи с низкой выживаемостью после первого эпизода спонтанного перитонита, которая

в течение первого года составляет 30–50%, а в течение второго года – всего 25–30%, рекомендуется рассматривать таких пациентов в качестве кандидатов на трансплантацию печени. Рандомизированные исследования эффективности норфлоксацина, проведенные J. Fernández и соавт., подтвердили его эффективность для профилактики спонтанного бактериального перитонита [23].

Исследование особенностей течения спонтанного бактериального перитонита, анализ множества разрозненных трудов по этому заболеванию, а также литературы по проблемам синдрома системной воспалительной реакции, синдрома полиорганной недостаточности, разрабатываемым иммунологами и специалистами по сепсисологии, позволяют:

- определить тесную взаимосвязь между спонтанным бактериальным перитонитом, синдромом системной воспалительной реакции, синдромом полиорганной недостаточности и сепсисом;
 - рассматривать спонтанный бактериальный перитонит как один из этапов в эволюции сложного инфекционного процесса, вызванного, как правило, индигенной флорой и развивающегося у больных с декомпенсированным циррозом печени. Итогом этого процесса может стать сепсис, полиорганная недостаточность и гибель больного.
- Все это подтверждает необходимость своевременной профилактики и лечения осложнений цирроза печени. ●

Литература

1. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронических гепатитов В и С // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 3–9.
2. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic liver disease // Hepatology. 2010. Vol. 51. № 1. P. 307–328.
3. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis // BMC Gastroenterol. 2002. Vol. 2. № 2.
4. Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени // Лечение циррозов печени: методические рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2003. С. 40–48.
5. Жерлов Г.К., Рудая Н.С., Кошевой А.П. и др. Оптимизация прогноза и профилактики кровотечений из вари-



- козно расширенных вен пищевода // Хирургия. 2006. № 7. С. 27–33.
6. Paquet K.J. Endoscopic paravariceal injection sclerotherapy of the esophagus: indications, technique, complications, results of period of 14 years // *Gastrointest. Endosc.* 1993. Vol. 29. № 4. P. 310–315.
 7. DeFranchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 53. № 4. P. 762–768.
 8. Baik S.K., Jeong P.H., Ji S.W. et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 3. P. 631–635.
 9. D'Amico G., Bosch J., Feu F. The acute bleeding episode: advances in drug therapy // *Treatment in hepatology* / Ed. by V Arroyo, J Bosch, J Rodes. Barcelona: Barcelona, 1995. P. 9–22.
 10. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *J Hepatol.* 2010. Vol. 53. № 3. P. 397–417.
 11. Hiremath S.B., Srinivas L.D. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: a meta-analysis // *Indian J. Pharmacol.* 2013. Vol. 45. № 1. P. 54–60.
 12. Solanki P., Chawla A., Garg R. et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. Vol. 18. № 2. P. 152–156.
 13. Uriz J., Ginès P., Cárdenas A. et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 33. № 1. P. 43–48.
 14. Rodríguez E., Elia C., Solà E. et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis // *J. Hepatol.* 2014. [Epub. ahead of print].
 15. Винницкая Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит. М.: Медпрактика-М, 2011.
 16. Conn H.O. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome // *Ann. Intern. Med.* 1964. Vol. 60. P. 568–580.
 17. Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит: проблемы патогенеза // *Терапевтический архив.* 2009. № 2. С. 83–87.
 18. Rimola A., García-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32. № 1. P. 142–153.
 19. Taskiran B., Colakoğlu O., Sözmen B. et al. Comparison of cefotaxime and ofloxacin in treatment of spontaneous bacterial peritonitis // *Turk. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 15. № 1. P. 34–38.
 20. Angeloni S., Leboffe C., Parente A. et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. № 17. P. 2757–2762.
 21. Tuncer I., Topcu N., Durmus A. et al. Oral ciprofloxacin versus intravenous cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatogastroenterology.* 2003. Vol. 50. № 53. P. 1426–1430.
 22. Choi C.H., Ahn S.H., Kim D.Y. et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 20. № 8. P. 1215–1222.
 23. Fernández J., Navasa M., Planas R. et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. № 3. P. 818–824.

Prophylaxis and treatment of some complications under liver cirrhosis

I.G. Bakulin^{1,2}, E.V. Vinnitskaya¹

¹ Central Research Institute of Gastroenterology of Moscow Public Health Department, Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² Moscow State University of Food Production, Extension Course Medical Institute for Medical Practitioners

Contact person: Igor Gennadyevich Bakulin, igbakulin@yandex.ru

Methods for assessing hepatic functional reserve capacity and survival prediction under liver cirrhosis are described. In addition, opportunities to perform diagnostics, prophylaxis and treatment (therapeutic, endoscopic, surgical) of liver cirrhosis complicated by bleeding from esophageal varices, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis are discussed. It is noted that both lifespan and quality of life for patients with liver cirrhosis depend on efficacy of measures aimed at providing prophylaxis and treatment of associated complications.

Key words: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, esophageal varicose veins dilatation, portal hypertension, hepatodepression, endoscopic ligation of esophageal varices, transjugular intrahepatic shunt

гастроэнтерология



Алкогольная болезнь печени в практике терапевта

Е.В. Винницкая, А.В. Киселева

Адрес для переписки: Анна Валерьевна Киселева, botichelly@bk.ru

В статье разобраны основные нозологические формы и клинические признаки алкогольной болезни печени. Статистические данные МКНЦ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии» указывают на важность обсуждаемой темы. В настоящее время для определения прогноза заболевания и тактики лечения используется ряд различных прогностических индексов и шкал. С точки зрения доказательной медицины проанализировано место гепатопротекторов в терапии алкогольных заболеваний печени. Рассмотрен клинический случай хронической алкогольной болезни печени у женщины молодого возраста.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный стеатоз, алкогольный гепатит, адеметионин

Алкогольная болезнь печени (АБП) – одно из наиболее широко распространенных заболеваний, выявляемое у 10–25% мужчин и несколько реже у женщин большинства развитых стран. Медицинская и социальная значимость АБП связана со значительным ростом хронических заболеваний печени в общей структуре заболеваемости и смертности. Исследования национального бремени болезней Всемирной организации здравоохранения показали,

что цирроз печени как причина смерти занимает 10-е место в мире и 6-е место в России. В России за период с 2002 по 2013 г. ежегодная смертность от алкогольной болезни, включая алкогольный цирроз печени (ЦП), составила 16,3%. 33–42% от этого числа умерших – лица трудоспособного возраста, что в 3,5 раза выше, чем в США и других экономически развитых странах. Частота ЦП алкогольной этиологии по результатам аутопсии за 2010–2013 гг. в 2 раза выше,

чем ЦП другой этиологии. Такие данные озвучила главный специалист-патологоанатом Департамента здравоохранения г. Москвы профессор Л.М. Михалева на Московской клинко-анатомической конференции 13 февраля 2014 г. Как показал анализ работы гепатологического отдела МКНЦ ЦНИИ гастроэнтерологии за 2011–2013 гг., больные АБП ежегодно составляют около 60% от общего числа больных хроническими заболеваниями печени. Среди больных АБП наибольшую часть (66%) составили больные алкогольным ЦП, 18% – пациенты с ЦП смешанной (алкогольной и HCV (Hepatitis C Virus)) этиологии и только 10% – с алкогольным гепатитом.

Преобладание больных алкогольным ЦП обусловлено наличием длительного периода бессимптомного течения поражения печени, поздней обращаемостью к специалистам, затруднениями в расшифровке алкогольного генеза заболеваний печени.

Клиническая картина

АБП клинически проявляется в виде четырех нозологических форм:



- алкогольный стеатоз печени (АСП);
- алкогольный гепатит (АГ);
- алкогольный фиброз печени (АФП);
- алкогольный цирроз печени (АЦП) [1, 2].

АСП встречается наиболее часто у больных, злоупотребляющих алкоголем, – до 90% от всех случаев и может формироваться за короткий период – около 3–4 недели. АСП подвергается регрессу в течение нескольких недель или месяцев либо трансформируется в фиброз и АЦП (30–50% случаев). Возможен летальный исход на фоне острой алкогольной интоксикации. Жалобы носят неспецифический характер: снижение аппетита, ощущение тяжести в правом подреберье, метеоризм, плохая переносимость пищи, напитков, повышенная утомляемость, импотенция. Перечисленные признаки наблюдаются в 60–80% случаев.

Объективные изменения в виде телеангиэктазий, пальмарной эритемы определяются у 10–30% больных. Характерна гепатомегалия. При пальпации печень плотно-эластической консистенции с закругленным краем.

Инструментальные данные: при ультразвуковом исследовании (УЗИ) характерна картина «яркой печени» с ослаблением визуализации сосудистого рисунка.

Алкогольный гепатит клинически может быть представлен 4 вариантами течения:

- ✓ бессимптомным;
- ✓ желтушным;
- ✓ холестатическим;
- ✓ фульминантным [2].

Длительное злоупотребление алкоголем приводит к формированию АГ в 60–70% случаев. В 4% АГ относительно быстро трансформируется в АЦП. Течение и прогноз АГ зависят от тяжести нарушения функции печени. Наиболее тяжелое течение АГ развивается после алкогольных эксцессов на фоне сформировавшегося АЦП [1, 2]. Желтушная форма АГ наиболее распространенная. Субъективные ощущения: тошнота, анорексия, рвота, отсутствие аппети-

та, метеоризм, тяжесть в правом подреберье, лихорадка, желтуха. Выраженность симптоматики варьирует в зависимости от тяжести злоупотребления алкоголем. Кожный зуд для этой формы алкогольного гепатита не характерен. Объективно: гепатомегалия, умеренная спленомегалия. Достаточно редко (в 13% случаев) развивается холестатическая форма, сопровождающаяся выраженным кожным зудом, интенсивной желтухой, обесцвечиванием кала и потемнением мочи. В этих случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с обтурационной желтухой, холангитом. Фульминантная форма носит молниеносный характер и является отражением острого массивного некроза гепатоцитов, развивается у 10–15% больных, прогностически крайне неблагоприятна. Клинически проявляется быстрым прогрессированием, стремительным нарастанием желтухи, высокой лихорадкой, спутанностью сознания, появлением характерного печеночного запаха изо рта, нарастанием отечно-асцитического синдрома. Иногда присоединяются геморрагический синдром, почечная недостаточность, гипогликемия, развиваются инфекционные осложнения, отек мозга. В тех случаях, когда атака АГ развивается на фоне сформировавшегося ЦП, летальность достигает 90%. Ее причиной, как правило, является печеночная недостаточность [1, 2]. Лабораторные данные: в клинических анализах крови отмечается макроцитарная анемия, связанная с токсическим действием алкоголя на мембрану эритроцитов (анемия обычно носит смешанный характер, поскольку у больных отмечается дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты), лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, умеренное увеличение количества тромбоцитов. В биохимических показателях характерно преимущественное повышение уровней аспарат-аминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина за счет обеих фрак-

ций. К признакам печеночной недостаточности относятся снижение уровня сывороточного альбумина, протромбинового индекса. Эта форма гепатита, особенно у больных АЦП, определяет высокий риск летального исхода, приводит к прогрессированию фиброза в случаях регрессии клинической симптоматики. В настоящее время для определения прогноза заболевания и тактики лечения используется ряд различных прогностических индексов и шкал.

Индекс Маддрей (DF – дискриминантная функция) используются для определения вероятности летального исхода у больных АГ. Показатель рассчитывается по формуле: $DF = 4,6 \times (\text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг\%)}.$ При значении $DF > 32$ вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца может достигать 50% [3].

Шкала оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени MELD (Model for end-stage liver disease) позволяет определить неблагоприятный жизненный прогноз по формуле: $MELD = 11,2 \times \log_n(\text{креатинин, мг/дл}) + 9,6 \times \log_n(\text{билирубин, мг/дл}) + 3,8 \times \log_n(\text{протромбиновое время, мг/дл}) + 6,4,$ где \log_n – натуральный логарифм, МНО – международное нормализованное отношение. Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением $MELD > 18$ [4].

Оценка по GAHS. Система Глазго оценки алкогольного гепатита (Glasgow alcoholic hepatitis score – GAHS) предполагает суммирование баллов с учетом возраста, количества лейкоцитов периферической крови, мочевины и отношения протромбинового времени [5]. Если в сумме число баллов по шкале GAHS > 9 , только 46% больных выживают к 28-му дню и 40% к 84-му, при оценке по шкале DF (≥ 32) – 71 и 62% соответственно.

Субъективные ощущения при АЦП: усиление диспепсического синдрома, слабости. Объективные: формирующийся habitus potatoris – расширение сосудис-

гастроэнтерология



той сети на коже носа и склер, увеличение околушных желез, атрофия мышц плечевого пояса, множественные сосудистые звездочки, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, атрофия яичек, выраженная гепатомегалия. Достаточно рано развивается отечно-асцитический синдром, энцефалопатия смешанного генеза. Характерно полиорганное поражение, включающее периферическую полинейропатию, энцефалопатию, миокардиодистрофию, хронический панкреатит, нефропатию. Прогноз заболевания во многом обуславливается наличием и тяжестью осложнений (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром) [6, 7]. Лабораторные данные: макроцитарная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ГГТ (не более чем в 6 раз). Развиваются признаки гепатодепрессии в виде удлинения протромбинового времени, гипоальбуминемии. При декомпенсации ЦП, развитии отечно-асцитического синдрома выявляются электролитные нарушения – гипокалиемический алкалоз, у 33% больных – метаболический алкалоз, гипонатриемия, повышение содержания аммиака в крови. Энцефалопатия носит смешанный характер, возможно развитие комы. В качестве маркера алкогольной интоксикации предложен безуглеводистый трансферрин, повышение концентрации которого в крови происходит при регулярном приеме 60 г и более этанола в сутки. Данные инструментальных исследований: при УЗИ – гепатомегалия, характерные для ЦП изменения экоструктуры печени, спленомегалия, асцит, признаки портальной гипертензии в виде расширения воротной и селезеночной вен, выявления коллатералей; при эзофагогастроскопии – расширение вен пищевода и желудка.

Терапия АБП

В основе лечения АБП лежит полный отказ от употребления алкоголя. Во многих случаях вы-

полнение только этого условия приводит к обратному развитию патологических изменений в печени, улучшению гистологической картины, снижению давления в воротной вене, замедлению прогрессирования цирроза, повышению выживаемости и улучшению жизненного прогноза.

Диета. Из-за нарушения нутритивного статуса, дефицита массы тела при АБП показана диета, богатая белками (> 1 г на 1 кг массы тела) с высокой энергетической ценностью и достаточным содержанием витаминов (группы В, фолиевой и липоевой кислот) и микроэлементов – цинка, селена. Данные о частоте нутритивной недостаточности при ЦП у разных авторов отличаются, но совпадают в том, что она напрямую зависит от степени тяжести ЦП. По данным ЦНИИГ, встречаемость и степень нутритивной недостаточности при ЦП коррелируют со степенью выраженности печеночно-клеточной недостаточности по классификации Чайлда – Пью (Child – Pugh): при циррозе класса А около 15% больных имеют трофологическую недостаточность 1–2-й степени; у больных с ЦП класса В трофологическая недостаточность 1-й степени встречается в 58,5% случаев, 2-й степени – в 34,5%, 3-й степени – в 7% случаев. При этом наблюдаются нарушения водно-электролитного баланса и других видов обмена. Распространенность белковой недостаточности увеличивается с 20% у больных ЦП класса А по Чайлду – Пью до 60% и более у больных ЦП класса С [8].

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации специалистов энтерального и парентерального питания (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN) [9] у больных с компенсированным ЦП рекомендовано поддерживать суточную энергетическую потребность исходя из 35–40 ккал на 1 кг веса, потребность белка 1,2–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки.

Медикаментозная терапия АБП направлена на отдельные звенья

патогенеза: восстановление клеточных мембран, снижение активности процессов перекисного окисления липидов, регенерацию гепатоцитов, сдерживание фибротических процессов в печени [10, 11].

Адеметионин является препаратом выбора при АБП, поскольку восполняет дефицит эндогенного адеметионина, стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге – основных органах-мишенях, которые поражаются при АБП. Адеметионин играет ключевую роль в обмене по трем метаболическим направлениям. Это *трансметилирование* – биосинтез фосфолипидов, определяющих состояние клеточной мембраны, *аминопропилирование* – необходимо для образования путресцина, спермина, необходимых для формирования рибосом, осуществления регенерации гепатоцитов, и *транссульфурирование* – синтез глутатиона, таурина, сульфатов, играющих основную роль в выполнении антиоксидантной, антиоксидантной функций [12]. Именно нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глутатиона – одного из основных клеточных антиоксидантов. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном J.M. Mato и соавт., было изучено влияние адеметионина в дозе 1200 мг/сут. Исследования показали, что при алкогольном ЦП снижение смертности и отсрочка трансплантации в группе плацебо и адеметионина соответственно составили 29% против 12%, что было достоверно значимым ($p=0,025$) [13]. Применение адеметионина позволяет снизить накопление и отрицательное воздействие токсических метаболитов на гепатоциты, стабилизировать вязкость клеточных мембран, активизировать работу связанных с ними ферментов. Адеметионин обладает антинейротоксическими свойствами, проникает через гематоэнцефалический барьер, что особенно важно при АБП, поскольку его



применение способствует улучшению функции рецепторов нейтронов, стабилизации миелиновой оболочки, стабилизирует активность фосфалинэргических и серотонинэргических систем. Сочетание гепатопротективных и антидепрессивных свойств определяет применение препарата при депрессивных расстройствах в случаях токсического поражения печени.

В России адеметионин выпускается под торговым наименованием Гептор и Гептрал.

В 2012 г. проводилось открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Гептор лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ЛЭНС-Фарм», Россия) и препарата Гептрал лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (Abbot/Hospira S.P.A., Италия) у больных АБП.

В исследовании приняло участие 84 пациента с АБП на стадии стеатогепатита и ЦП с индексом Маддрей < 32 , рандомизированных в 2 группы. В течение 14 дней 1-я группа получала Гептор (адеметионин) 800 мг внутривенно капельно медленно 1 раз в сутки, 2-я группа – Гептрал (адеметионин) 800 мг внутривенно капельно медленно 1 раз в сутки. В качестве критериев эффективности лечения оценивали динамику выраженности клинических проявлений, динамику выраженности депрессивных состояний по шкале Бека, проводился мониторинг биохимической активности заболевания по динамике основных биохимических параметров – уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТ, билирубина и динамике показателей протромбинового индекса. В процессе исследования фиксировались все нежелательные явления. На фоне лечения адеметионином и в группе Гептора, и в группе Гептрала наблюдалось достоверное повышение изначально сниженного протромбинового индекса. В обеих группах достоверно сни-

жались показатели цитолиза в виде уменьшения в 2 раза активности АСТ и АЛТ более чем в 40% случаев. Отмечалась положительная динамика в отношении клинических проявлений. В обеих группах достоверно улучшилось общее состояние пациентов, состояние слизистых и кожи, уменьшились или исчезли клинические симптомы, такие как чувство тяжести в правом подреберье, боли в верхней половине живота, метеоризм, тошнота, иктеричность кожи и склер. В динамике достоверно снизился уровень депрессии. Результаты статистического анализа показали выраженный гепатопротекторный эффект препарата Гептор, сопоставимый по действию с эффектом препарата Гептрал.

Глюкокортикостероиды (ГКС). Единая точка зрения на применение ГКС отсутствует [3, 14, 15]. Анализ последних рандомизированных плацебоконтролируемых исследований 2011 г. показал, что применение ГКС в дозе 40 мг/сут значительно повышало 28-дневную выживаемость больных тяжелой формой АГ по сравнению с группой плацебо. Оценка эффективности в этих исследованиях проводилась по шкале Лилль, которую применяют для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения ГКС. В расчетах используются такие показатели, как альбумин, креатинин, МНО, уровень билирубина до начала терапии и спустя неделю от начала применения ГКС. $R = 3,19 - 0,101$ (возраст в годах) $+ 0,147$ (альбумин в день поступления, г/л) $+ 0,0165$ (сывороточный билирубин, мкмоль) $+ 0,206$ (наличие почечной недостаточности – 0 или 1*) $+ 0,0065$ (сывороточный билирубин в день поступления, мкмоль) $+ 0,0096$ (протромбиновое время, с). Как показали результаты исследований, ГКС не влияли на прогноз заболевания у больных, не ответивших на лечение в течение первой недели (индекс Лилль $> 0,56$), наибольшая 4-недельная выживаемость наблюдалась у пациентов, ответивших на лечение при индексе Лилль $< 0,16$.

Назначение ГКС противопоказано при наличии инфекции, диабета, панкреатита, гепатоцеллюлярной карциномы. В то же время данные наблюдений [15] показали отсутствие существенного различия в частоте инфекционных осложнений до и после лечения ГКС-гормонами. Так, инфекции в 3 раза чаще возникали при отсутствии ответа на лечение ГКС-гормонами по сравнению с группой больных, не ответивших на ГКС-гормоны. Это позволило сделать вывод о том, что отсутствие ответа является предиктором плохого прогноза (низкой выживаемости и повышенного риска присоединения инфекции). Согласно результатам исследования выявление инфекционных осложнений не является противопоказанием к назначению ГКС. Но это положение в ряде случаев может вызывать серьезные возражения.

При декомпенсации алкогольного ЦП проводится терапия, направленная на профилактику и лечение осложнений – отечно-асцитического, гепаторенального синдромов, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, энцефалопатии [6].

Эффективность пентоксифиллина была показана в клинических исследованиях по терапии тяжелых форм АГ. Пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы и модулирует транскрипцию гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). Назначение указанного препарата в дозе 1200 мг/сут в течение длительного периода приводило к повышению выживаемости пациентов с тяжелым АГ (индекс Маддрей при поступлении в стационар > 32) [16].

До настоящего времени не нашло широкого применения, однако считается патогенетически обоснованным применение химерных антител к ФНО-альфа (инфликсимаб, 5 мг/кг) [17]. В свое время были получены достоверные данные о более высокой эффективности препарата по сравнению с преднизолоном [18]. Действительно, принимая во внимание

часть исследования



роль ФНО-альфа в патогенезе АГ, предполагалось, что применение инфликсимаба должно приводить к снижению остроты клинических проявлений. Однако результаты исследований указывают на высокую летальность на фоне лечения инфликсимабом, что скорее всего связано с широким спектром побочных эффектов, прежде всего инфекционных осложнений.

В качестве иллюстрации особенностей течения, диагностики и лечения алкогольного поражения печени приведем краткое описание клинического наблюдения.

Клинический случай

Больная П. 39 лет поступила в отделение хронических заболеваний печени ЦНИИГ с жалобами на слабость, пожелтение кожи и склер, увеличение живота в объеме, отсутствие менструаций в течение последних 4 месяцев.

Из анамнеза стало известно, что пациентка (по профессии геолог) последние 2 года не работала, не замужем, детей нет, проживает с мамой. Употребление спиртных напитков, биологически активных добавок, лекарственных препаратов категорически отрицала. При объективном осмотре отмечалась выраженная желтушность кожи и склер, единичные сосудистые звездочки на коже груди, пальмарная эритема. Живот увеличен в размерах из-за асцита, при пальпации мягкий безболезненный. Печень перкуторно увеличена в размерах (14–15–14 по Курлову). Пальпация печени и селезенки затруднена в связи с наличием выраженного напряженного асцита. Больная в сознании, ориентирована в пространстве, времени и месте. По данным проведенного теста связи чисел степень энцефалопатии I.

По данным лабораторных исследований в клиническом анализе крови обращали на себя внимание признаки гиперхромной макроцитарной анемии (эритроциты $2,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 91 г/л, МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците) 33 пг, MCV (сред-

ний объем эритроцитов) 102 фл, отмечался лейкоцитоз $22,0 \times 10^9/л$ с палочкоядерным сдвигом до 12%); при биохимическом исследовании крови определялись синдромы цитолиза (АЛТ 103,1 ЕД/л, АСТ 201,0 ЕД/л), холестаза (ГГТ 386 ед/л, ЩФ 195 ед/л, общий билирубин 49 мкмоль/л, прямой билирубин 19 мкмоль/л), белково-синтетической недостаточности (альбумин 29 г/л, протромбиновый индекс 56%). По данным УЗИ отмечалось расширение воротной вены до 14 мм, размеры селезеночной вены в норме. При эзофагогастродуоденоскопии варикозно-расширенных вен пищевода не обнаружено.

Диагностическая концепция представлялась как ЦП алкогольной этиологии, класс В (9 баллов) по Чайлду – Пью, умеренной биохимической активности. MELD 15 баллов. Осложнение: портальная гипертензия – расширение воротной вены.

Категорическое отрицание больной приема алкогольных напитков не позволяло с уверенностью говорить об алиментарной этиологии заболевания. Был продолжен дифференциальный поиск, в результате которого у больной исключены вирусные (маркеры вирусных гепатитов отрицательные), аутоиммунные (отсутствие гипергаммаглобулинемии, аутоантител) и наследственные (болезнь Вильсона – Коновалова – суточная экскреция меди в моче в норме, не обнаружено кольцо Кайзера – Флейшнера) поражения печени.

Данные проведенного всестороннего обследования указывали на алкогольный характер поражения печени и для беседы была вызвана мать больной, которая также отрицала злоупотребление алкоголем. Только после того как пациентку навестили коллеги, выяснилось, что она злоупотребляла алкоголем, год назад лечилась в стационаре наркологического профиля.

Таким образом, основанием для установления диагноза алкогольного цирроза печени стали наличие астенического синдрома,

желтухи, гепатомегалии, асцита, характерный профиль показателей крови (гиперхромная анемия, лейкоцитоз, синдром холестаза, гепатодепрессии, цитолиза). Для определения лечебной тактики была проведена оценка тяжести алкогольного поражения печени и жизненного прогноза пациентки по нескольким наиболее популярным шкалам. Индекс Маддрея составил 24, расчет по шкале MELD – 15, по шкале Глазго – 5, что позволило оценить краткосрочный жизненный прогноз как относительно благоприятный. Согласно существующим международным рекомендациям пациентке не показано назначение гормональной терапии. Она нуждается в абстиненции, удовлетворительном питании и врачебном наблюдении. С учетом анализа результатов проведенных исследований ей был назначен адеметонион (препарат Гептор в дозе 800 мг внутривенно в течение 10 дней, затем 800 мг/сут перорально еще в течение 3 месяцев). Через 2 недели от начала лечения отмечались улучшение самочувствия, постепенное разрешение желтухи и купирование астенического синдрома, нормализация всех лабораторных показателей крови (эритроцитов, гемоглобина, маркеров холестаза, сывороточных трансаминаз). Выписана в удовлетворительном состоянии. Через год больная была повторно госпитализирована в МКНЦ ЦНИИГ для планового обследования. В течение года она соблюдала диетические рекомендации, воздерживалась от приема алкоголя. При обследовании показатели общего и биохимического анализов крови были в норме. По данным УЗИ отмечались сонографические признаки диффузных изменений печени, данных за наличие портальной гипертензии не получено. Восстановилась менструальная функция. Больной проведена пункционная биопсия печени, по данным которой архитектура печени не нарушена, соответствует портальному, перипортальному, лобулярному гепатиту. Клинический диагноз сформулирован



Алгоритм восстановления

Внимание!

Новая форма:
лиофилизат для
приготовления
раствора для в/в
и в/м введения

veropharm
Гептор

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)
Таблетки 400 мг № 20
Лиофилизат для приготовления раствора 400 мг № 5

- Гепатопротектор с прямым антитоксическим и комплексным восстанавливающим действием на клетки печени
- Уникальное поливалентное действие, сочетающее нейропротективный и антидепрессивный эффект
- Уверенная защита от внутрипеченочного холестаза
- Терапевтически эквивалентен оригинальному препарату



Регистрационное удостоверение № ЛС-001820 — таблетки
Регистрационное удостоверение № ЛСР-006254/10 — лиофилизат

Реклама



следующим образом: хронический гепатит алкогольной этиологии, неактивный. Таким образом, на фоне воздержания от употребления алкоголя, адекватной гепатопротективной терапии отмечался регресс заболевания.

Заключение

Алкогольная болезнь печени относится к наиболее распространенным заболеваниям. Прогрессирование АБП от стеатоза к циррозу – процесс, коррелирующий с количеством, стажем и харак-

тером употребления алкоголя. Медикаментозная коррекция алкогольных повреждений печени обеспечивает улучшение качества жизни, восстановление здоровья пациентов с учетом полного отказа от приема алкоголя. ☉

Литература

1. Kuntz E., Kuntz H-D. Hepatology: principles and practice. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 2002. С. 825.
2. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др. Алкогольная болезнь печени. М.: ООО «Люкс принт», 2011.
3. Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S. et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // Gastroenterology. 1978. Vol. 75. № 2. P. 193–199.
4. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis // BMC Gastroenterol. 2002. Vol. 2. № 2.
5. Forrest E.H., Evans C.D., Stewart S. et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score // Gut. 2005. Vol. 54. № 8. P. 1174–1179.
6. Винницкая Е.В. Алкогольный цирроз печени и спонтанный бактериальной перитонит: трудности диагностики // Вопросы наркологии. 2008. № 4. С. 84–87.
7. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic liver disease // Hepatology. 2010. Vol. 51. № 1. P. 307–328.
8. Бакулин И.Г., Варламовичева А.А., Винницкая Е.В. и др. Нутритивная поддержка при хронических заболеваниях печени // Парентеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Попова, А.И. Салтанова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
9. Plauth M., Cabre E., Riggio O. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease // Clin. Nutr. 2006. Vol. 25. № 2. P. 285–294.
10. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронических гепатитов В и С // Эксперимен-
11. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта // Consilium medicum. 2010. Т. 12. № 8. С. 72–76.
12. Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В. Пути метаболизма и применение Гептрала при хронических заболеваниях печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 2. С. 62–64.
13. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. № 6. P. 1081–1089.
14. Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data // Gut. 2011. Vol. 60. № 2. P. 255–260.
15. Louvet A., Wartel F., Castel H. et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. № 2. P. 541–548.
16. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. 2000. Vol. 119. № 6. P. 1637–1648.
17. Tilg H., Jalan R., Kaser A. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // J. Hepatol. 2003. Vol. 38. № 4. P. 419–425.
18. Spahr L., Rubbia-Brandt L. Frossard J.L. et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study // J. Hepatol. 2002. Vol. 37. № 4. P. 448–455.

Alcoholic liver disease in practice of general practitioner

E.V. Vinnitskaya, A.V. Kiseleva

Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Contact person: Anna Valeryevna Kiseleva, botichelly@bk.ru

The main nosological entities and clinical features typical for alcoholic liver disease are discussed in the paper. Statistical analysis of the data performed at the Moscow Scientific and Practical Center 'Central Research Institute of Gastroenterology' points at importance of the issue under discussion. Currently, a number of different prognostic indexes and score scales are used to assess disease prognosis and efficacy of therapeutic strategies. An role of hepatoprotectors in therapy of alcoholic liver diseases was analyzed by methods of evidence-based medicine. A clinical case of young woman with chronic alcoholic liver disease was discussed.

Key words: alcoholic liver disease, alcoholic steatosis, alcoholic hepatitis, ademetioninum



БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2014

6-я Международная конференция **«Белые ночи гепатологии 2014»**
и образовательный курс **«Тройная терапия с применением ингибиторов протеазы:
как использовать, контролировать и управлять побочными эффектами»**
под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL)

Дата проведения: 5–6 июня 2014 года

Место проведения:

Отель CrownePlazaAirport****, Санкт-Петербург, ул. Стартовая, д. 6, метро «Московская»

Ежегодно под эгидой EASL в мире проходит более 10 конференций, освещающих вопросы гепатологии. Большинство из них ежегодные и, как правило, монотематические.

В наступившем году в число таких знаковых мероприятий включена уже 6-я Международная конференция «Белые ночи гепатологии 2014», которая по традиции будет проходить в Санкт-Петербурге в период белых ночей.

В рамках предстоящего двухдневного форума состоится образовательный курс «Тройная терапия с применением ингибиторов протеазы: как использовать, контролировать и управлять побочными эффектами» в первый день и сателлитные симпозиумы — во второй.

Основные темы образовательного курса

Сессия 1. Трехлетний опыт использования ингибиторов протеазы: следует ли их применять для всех пациентов с ХГС?

Сессия 2. Нежелательные явления при тройной терапии с применением ингибиторов протеазы: стратегия управления

Сессия 3. Тройная терапия с применением ингибиторов протеазы «второй волны»: более эффективно и безопасно?

Сессия 4. Неудачный исход тройной терапии с применением ингибиторов протеазы: что делать дальше?

В работе конференции по традиции примут участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в области гепатологии.

Приглашенные лекторы, ученые с мировым именем, члены EASL, профессора рассмотрят широкий спектр проблем, посвященных противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов и ее побочных эффектов.

**В период работы конференции
докладчики и гости смогут посетить специализированную выставку.
Приглашаем компании к участию**

С нетерпением ждем в прекрасном городе Санкт-Петербурге.

Наши совместные усилия, несомненно, позволят этому событию пройти с большим успехом!



Адрес технического комитета:

191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2, МОО «Человек и его здоровье»,
тел/факсы: (812) 380-31-54; (812) 380-31-55; (812) 380-31-56; (812) 380-31-57
E-mail: ph@peterlink.ru <http://www.congress-ph.ru>



Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский клинический научно-практический центр

Энтеропатии: новый взгляд на диагностику и лечение болезней тонкой кишки

А.И. Парфенов

Адрес для переписки: Асфольд Иванович Парфенов, asfold@mail.ru

В статье приведены классификация энтеропатий, методы лабораторно-инструментальной диагностики и алгоритм дифференциальной диагностики. Изложены принципы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

Ключевые слова: энтеропатии, алгоритм дифференциальной диагностики, этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия

Энтеропатии (ЭП) – общее название болезней, объединяемых патологическими (воспалительными, геморрагическими эрозивно-язвенными и атрофическими) изменениями тонкой кишки. Современные методы исследования позволяют получить информацию о патоморфологических и функциональных изменениях кишки, однако из-за их сходства при многих нозологических формах дифференциальная диагностика ЭП остается одной из сложных в клинике внутренних болезней.

В таблице 1 представлены наиболее известные ЭП и вызывающие их этиологические факторы. Из таблицы 1 видно, что ЭП могут быть известной и неизвестной этиологии, первичными и вторичными, связанными с патологией других органов и систем, острыми (инфекционными, токсическими, аллергическими) и хроническими.

Этиология

К ЭП известной этиологии (специфические) относятся глютенчувствительная целиакия (ГЦ), ЭП, вызываемые бактериями, вирусами, грибами и паразитами, лекарствами (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, антибиотики и др.), пищевыми аллергенами. ЭП могут вызывать физические факторы (радиация, токсины), аномалии развития и приобретенные нарушения проходимости артериовенозных и лимфатических сосудов (мальформации), васкулиты, болезни печени, почек, крови, соединительной ткани, эндокринной и иммунной системы. Правильно установленный нозологический диагноз при ЭП известной этиологии позволяет добиться выздоровления с восстановлением структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) или глубокой клинико-морфологической ремиссии при условии исключения влияния этиологического

фактора и выполнения оптимальной программы лечения [1]. Наиболее тяжелыми и прогностически сомнительными являются ЭП неизвестной этиологии, то есть неспецифические. К ним относятся целиакия, нечувствительная к глютену (рефрактерная), гипогаммаглобулинемическая спру (ГГГС), коллагеновая спру, аутоиммунная ЭП с образованием антител к энтероцитам, гранулематозный энтерит (болезнь Крона), идиопатический негранулематозный еуноилеит, эозинофильный гастроэнтерит, ЭП, развивающаяся при реакции «трансплантат против хозяина». Хотя причины этих ЭП остаются неизвестными, механизмы понимания патологического процесса находятся на молекулярном уровне, а биологическая терапия настолько эффективна в подавлении воспаления, что конечной точкой ремиссии может быть достижение полного восстановления структуры и функции тонкой кишки.

Патоморфология

Патоморфология ЭП не имеет строго патогномоничных нозологических критериев. Тем не менее патогистологическая картина ГЦ, болезни Уиппла, ГГГС, коллагеновой спру, гранулематозного илеита Крона и некоторых других позволяет установить точный нозологический диагноз.



Для ГЦ характерно снижение высоты ворсинок (атрофия), углубление (гиперплазия) крипт, инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами собственной пластинки и эпителиоцитов (межэпителиальные лимфоциты – МЭЛ). Исключение из пищевого рациона растительного белка глютена, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене, приводит к постепенному восстановлению СОТК. Если лечение не оказывает заметного влияния на СОТК, то речь должна идти о рефрактерной форме целиакии. Различают 2 типа рефрактерной целиакии. При 1-м типе СОТК инфильтрирована нормальным лимфоплазмóцитарным фенотипом. При 2-м типе МЭЛ представлены aberrантным клоном лимфоцитов, предрасположенных к развитию Т-клеточной лимфомы. При ГГС структура СОТК сходна с таковой при ГЦ, но отличается почти полным отсутствием в инфильтрате плазматических клеток, продуцирующих основные классы иммуноглобулинов (Ig). При коллагеновой спру СОТК также атрофирована, а под базальной мембраной энтероцитов образуется слой коллагена, существенно нарушающий пищеварительно-транспортную функцию тонкой кишки (рис. 1). Лечение больных ГГС и коллагеновой спру аглютеновой диетой (АГД) не оказывает влияния на СОТК. К редким формам относится аутоиммунная ЭП. Для нее характерны хроническая диарея, тяжелый

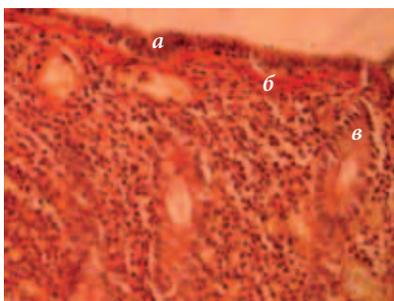


Рис. 1. Микрофотография. Коллагеновая спру (пласт коллагеновых волокон под базальной мембраной. Окраска по Ван Гизону): а – поверхностный эпителий, б – пласт коллагеновых волокон, в – крипта

Таблица 1. Наиболее известные ЭП

Нозологическая форма	Этиология
Глютенчувствительная целиакия (глютеновая ЭП)	Непереносимость глютена
Рефрактерная спру (рефрактерная целиакия)	Неизвестна
Коллагеновая спру	Неизвестна
Гипогаммаглобулинемическая спру	Неизвестна
Тропическая спру	Бактериальная инфекция
Аутоиммунная ЭП	Неизвестна
Инфекционные ЭП	Бактерии (в том числе микобактерии туберкулеза и псевдотуберкулеза, <i>Clostridium difficile</i> , <i>Tropheryma whipplei</i>), вирусы, грибы, лямблии, амебы, кишечные паразиты
Гранулематозный илеит, еюнит (болезнь Крона)	Неизвестна
Эозинофильный гастроэнтерит	Неизвестна
Идиопатический негранулематозный еюноилеит	Неизвестна
Аллергическая ЭП (пищевая аллергия)	Аллергены
ЭП, ассоциированная с дисахаридазной недостаточностью	Дефицит лактазы и других ферментов тонкой кишки
Токсическая ЭП	Алкоголь, тяжелые металлы и др.
Антибиотик-ассоциированная ЭП	Дисбиоз кишечника (синдром избыточного бактериального роста)
НПВП-ассоциированная ЭП	НПВП
Ишемическая ЭП (ишемический энтерит)	Артериальная и венозная ишемия тонкой кишки
Радиационная ЭП (радиационный энтерит)	Облучение органов брюшной полости
ЭП при геморрагическом васкулите	Болезнь Шенлейна – Геноха Криоглобулинемия, ассоциированная с вирусом гепатита С
ЭП при васкулите Бехчета	Болезнь Бехчета
ЭП при портальной гипертензии	Цирроз печени
Уремическая ЭП	Почечная недостаточность
ЭП при реакции «трансплантат против хозяина»	Иммунная
ЭП при заболеваниях крови	Многофакторная
Экссудативная ЭП (ЭП с потерей белка)	Синдром при патологии кишечника, печени, правожелудочковой недостаточности сердца и других внутренних органов
ЭП, ассоциированная с мальформациями кровеносных и лимфатических сосудов СОТК	Врожденное и приобретенное нарушение артериовенозной и лимфатической проходимости сосудов тонкой кишки
ЭП, ассоциированная с гамартиями (синдром Пейтца – Егерса, синдром Кронкайта – Канада и др.)	Врожденная аномалия развития
ЭП, ассоциированная с первичным и вторичным иммунодефицитом	Врожденная или приобретенная иммунная недостаточность
ЭП, ассоциированная с НЭО	НЭО

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки. НЭО – нейроэндокринная опухоль.

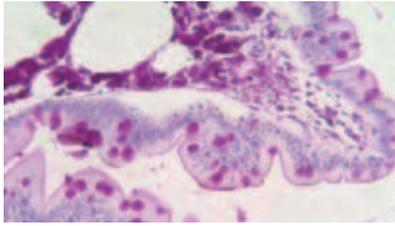


Рис. 2. Микрофото. Болезнь Уиппла. Отечная ворсинка слизистой оболочки тонкой кишки с PAS-включениями. PAS-реакция



Рис. 3. Болезнь Крона тонкой кишки: афты СОТК

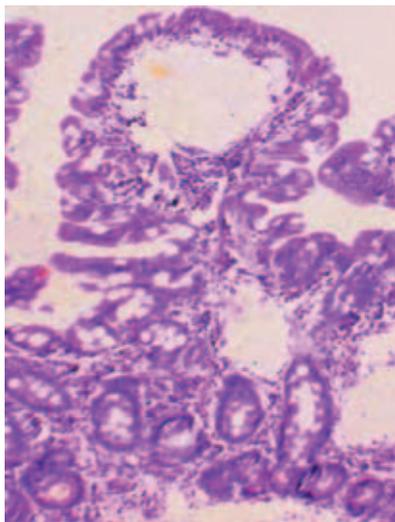


Рис. 4. Микрофото. Лимфангиэктазия. Окраска гематоксилином и эозином

синдром нарушенного всасывания, сходная с целиакией атрофия ворсинок и гиперплазия крипт, лимфоплазмозитарная инфильтрация собственной пластинки СОТК с повышенным количеством МЭЛ. У некоторых снижен

IgA. Патогенез аутоиммунной ЭП связан с появлением антител к собственным энтероцитам. Больные не отвечают на лечение АГД, течение болезни отличается плохим прогнозом.

При болезни Уиппла в макрофагах собственной пластинки СОТК поселяются бактерии Уиппла (*Tropheryma whipplei*). Скопления макрофагов, заполненных PAS-положительными гранулами бактериального происхождения, служат диагностическими маркерами болезни Уиппла (рис. 2). Их находят также в лимфатических сосудах тонкой кишки и других органов у пациентов с нарушенной функцией макрофагов, не отвечающих на присутствие бактерий выработкой специфических антител. В результате развивается синдром экссудативной ЭП, поражение суставов, нервной системы и других органов.

Болезнь Крона (БК) характеризуется развитием воспаления стенки кишки с формированием гранулем в подслизистом слое, содержащих гигантские эпителиоидные клетки Пирогова – Лангханса. Уже на ранней стадии появляются поверхностные язвы (афты) (рис. 3), которые не являются специфическими и отражают лишь тяжесть воспалительной реакции и ее длительность. В редких случаях язвенный еунит (илеит) развивается без гранулематозного воспаления и классифицируется как негранулематозный еуноилеит неизвестной этиологии.

Экссудативная ЭП может быть первичной (вследствие аномалии развития) и вторичной. Вторичный синдром экссудативной ЭП развивается в результате механической или функциональной блокады лимфатического аппарата кишечника воспалительной или опухолевой природы. Он может сопутствовать болезни Уиппла, васкулитам, правожелудочковой сердечной недостаточности. Гистологическими признаками экссудативной ЭП служат ворсинки, заполненные лимфой. В собственной пластинке СОТК видны расширенные лимфатические со-

суды, приобретающие вид лимфатических «озер» (рис. 4).

Клиническая картина

Клиническая картина ЭП характеризуется хронической диареей, симптомами мальабсорбции и аутоиммунными нарушениями. Болевой синдром отсутствует или незначителен, но при нарушении проходимости тонкой кишки может стать ведущим в клинической картине.

При инфекционной ЭП диарея водянистая, является следствием избыточной секреции воды и электролитов в просвет кишки. Основные активаторы секреции – бактериальные токсины, вирусы, лекарства и биологически активные вещества.

В механизме диареи при мальабсорбции ведущую роль играет повышение осмотического давления неабсорбированного химуса, вызывающего задержку воды в просвете кишки. Стул становится обильным с большим количеством продуктов гидролитического расщепления нутриентов. При исследовании крови часто выявляется микроцитарная, или B₁₂-дефицитная, анемия, вызванная снижением всасывания железа, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. Уменьшение в сыворотке крови ионов калия, кальция, магния и хлора, белка и холестерина указывает на их плохое всасывание в тонкой кишке.

В патогенезе диареи при БК, инфекционных и других энтеропатий с повреждением СОТК, а также вследствие гамартий (синдромы Лейтца – Егерса и Кронкайта – Канада) преобладает экссудация воды, электролитов и белка в просвет кишки. Стул жидкий, часто с кровью и гноем. Характерны боли в животе, лихорадка, анорексия, похудение и отеки. В анализах крови наблюдается лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов, повышение С-реактивного белка, фекального кальпротектина, гипоальбуминемия и гипопроteinемия.

БК характеризуется прогрессирующим течением. Различают три

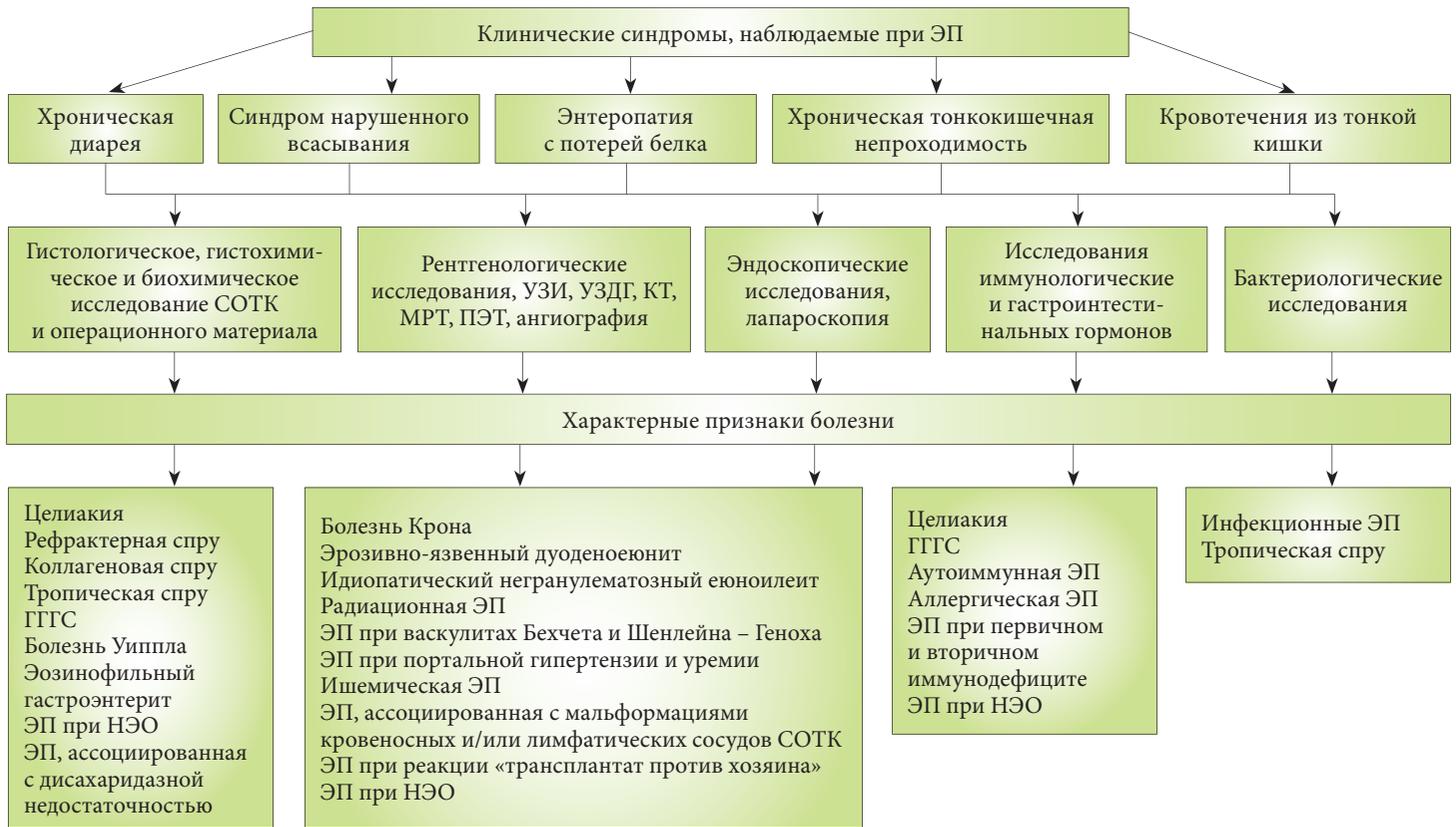


Рис. 5. Диагностика ЭП

фенотипа или формы БК – воспалительную (люминальную), стенозирующую и пенетрирующую (экстралюминальную), осложняющуюся межкишечными и иными свищами, абсцессами и инфильтратами в брюшной полости. В отличие от БК негранулематозный неспецифический еюноилеит не имеет склонности к стенозам и экстралюминальным осложнениям. Основным проявлением ЭП, ассоциированной с артериовенозными мальформациями кровеносных и лимфатических сосудов, могут быть рецидивирующие кровотечения, источником которых служат повреждения (изъязвления) артериовенозных ангиоэктазий. При лимфангиэктазиях возникает избыточная потеря белка в просвет кишки.

Диагноз и дифференциальная диагностика

Нозологическая диагностика болезней тонкой кишки улучшается по мере усовершенствования иммунологических, рентгеноло-

гических и особенно эндоскопических методов [2]. На рисунке 5 показаны возможности каждого из них в распознавании ЭП. Основное значение для установления нозологического диагноза целиакии, коллагеновой и тропической спру, болезни Уиппла, ГГГС, эозинофильного гастроэнтерита имеет гистологическое исследование биоптатов СОТК, полученных из дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Тем не менее надо иметь в виду, что сходная с целиакией атрофия ворсинок слизистой оболочки вблизи луковицы двенадцатиперстной кишки развивается у ряда больных кислотозависимыми заболеваниями вследствие влияния на нее пептического фактора. Диагностике ГЦ в этих случаях помогают иммунологические исследования на антитела к тканевой трансглутаминазе (АТтТГ) и антитела к диамирированному пептиду глиадина (АТДПГ), которые отсутствуют при пептических дуоденитах [3].

Атрофию ворсинок, напоминающую таковую при ГЦ, можно наблюдать и у пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом, особенно при наличии симптомов мальабсорбции. В этом случае речь идет о ГГГС [1]. Для эозинофильного гастроэнтерита характерна эозинофильная инфильтрация стенки кишки, не имеющая отношения к аллергии пищевого или паразитарного происхождения.

Сложности диагностики ГЦ объясняются также тем, что:

- атрофия ворсинок распределяется неравномерно, поэтому требуется исследовать не менее 3–5 биоптатов из дуоденальной слизистой оболочки;
- АТтТГ, характерные для ГЦ, на момент постановки диагноза могут отсутствовать [4];
- иногда СОТК восстанавливается под влиянием АГД очень медленно;
- у некоторых больных рефрактерной целиакией 2-го типа с клональной экспансией МЭЛ

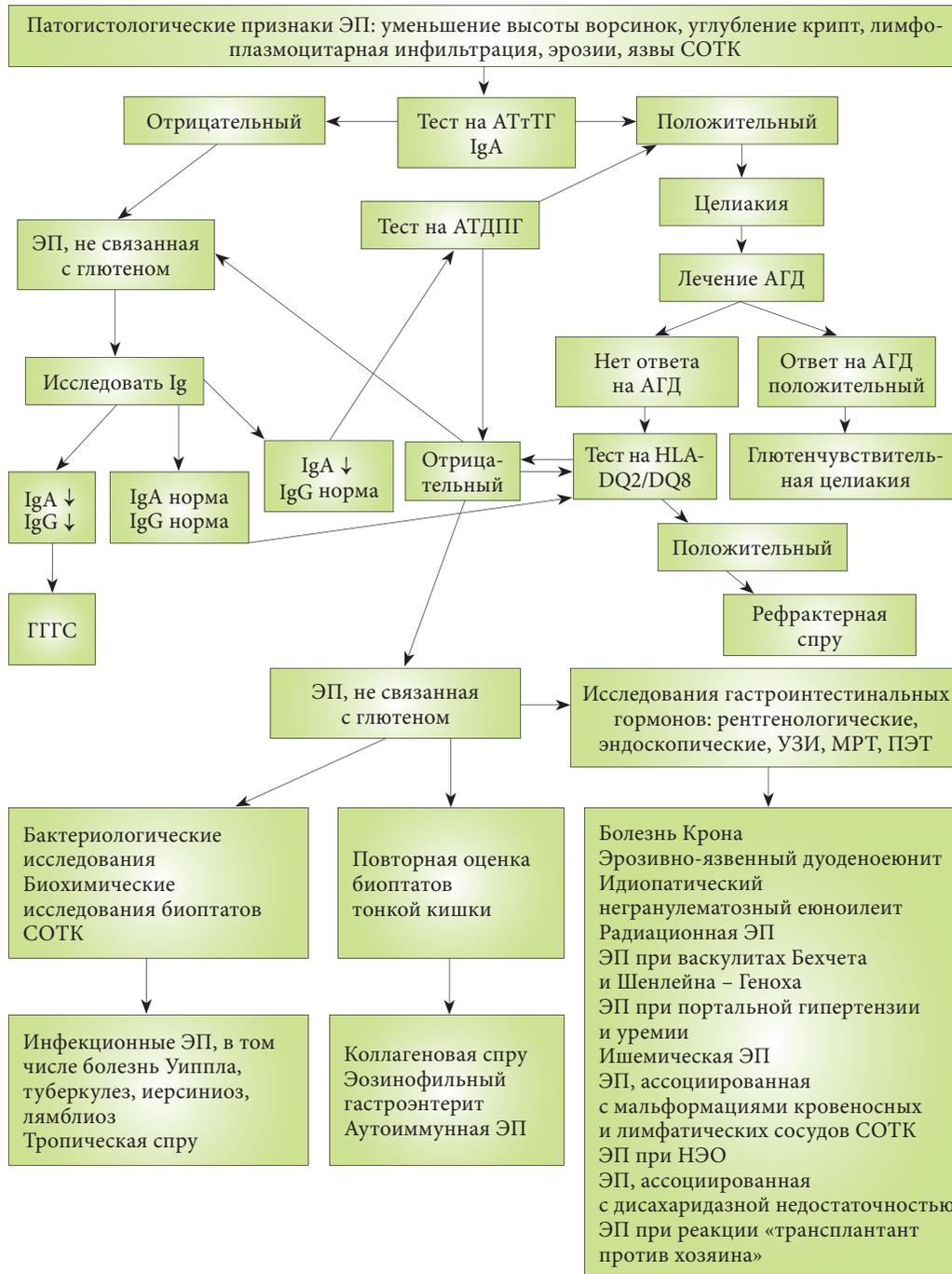


Рис. 6. Алгоритм дифференциальной диагностики ЭП

с aberrantным фенотипом, не отвечающих на лечение АГД, развивается Т-клеточная лимфома, ассоциированная с ЭП. Правильный диагноз в этих случаях устанавливается при гистохимическом исследовании биоптатов, полученных из патологически измененной СОТК, а также с помощью ультразвукового ис-

следования (УЗИ), компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ответ на АГД является тестом на целиакию, хотя некоторое клиническое улучшение может наблюдаться и при ЭП, не связанной с глютеном [5]. Поэтому данный симптом следует оценивать с осторожностью как диагностичес-

кий признак. У больных с незначительным повышением АТтТГ IgA и АТДПГ рекомендуется проводить тест на HLA-DQ2/DQ8. Диагностика целиакии с использованием генотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 основана на тесной связи между ГЦ и определенными типами HLA: более чем у 95% больных определяются DQ2, а почти у всех остальных – DQ8. К ЭП, не связанной с глютеном, относится аутоиммунная форма. Диагноз аутоиммунной ЭП правомочен, если пациент с клинической картиной целиакии и аутоиммунными манифестациями не отвечает на АГД. Диагностику помогают первоначальные результаты серологических тестов на ГЦ, определение антител к энтероцитам или бокаловидным клеткам, HLA-DQ2/DQ8-тестирование, повторная биопсия и сравнение гистологической картины с ранее выполненной биопсией СОТК. Современные методы хотя и расширили возможности распознавания ЭП, но не решили многих проблем дифференциальной диагностики. Это связано с тем, что патоморфологические признаки ЭП (изменения слизистой оболочки, формы и высоты складок, просвета кишки, ее тонуса) не являются специфическими при ЭП у больных с НПВП-ассоциированной энтеропатией и другими заболеваниями тонкой кишки. Эндоскопический, рентгенологический и ультразвуковой методы при визуализации пораженного участка кишки дополняют друг друга. Глубокая эндоскопия тонкой кишки и капсульная эндоскопия обладают высокой чувствительностью и специфичностью к обнаружению воспалительных проявлений СОТК. Более глубокие слои кишечной стенки доступны оценке при изображении кишки в поперечном сечении, позволяющем обнаружить стриктуры, свищи и абсцессы. Поэтому при БК одинаково важное значение имеет как осмотр поверхности кишки, позволяющий увидеть афты, изменение рельефа и диаметра просвета кишки, доступные эндоскопическому ме-



тоту, так и оценка толщины всей стенки кишки с помощью УЗИ, КТ и МРТ, особенно с использованием контрастных растворов, введенных внутривенно.

Особые трудности представляет распознавание ЭП, причиной которой служит випома, гастриннома, карциноид и другие нейроэндокринные опухоли (НЭО). Основным клиническим проявлением ЭП при НЭО является хроническая диарея, преимущественно водянистая, резистентная к терапии. При диффузном типе распределения нейроэндокринных опухолевых клеток в СОТК постановка диагноза особенно трудна и основана на выявлении в крови повышенной концентрации соответствующего гастроинтестинального гормона (гастрина, вазоактивного интестинального пептида, серотонина и др.), а также хромогранина А – высокочувствительного и специфичного маркера НЭО [6] с последующей верификацией самой опухоли в кишечнике или поджелудочной железе.

На рисунке 6 показан алгоритм дифференциальной диагностики ЭП, созданный нами, на основе предложенного К. Pallav и соавт. алгоритма диагностики нецелиакиальной ЭП [7]. Больному с патогистологическими признаками ЭП проводят серологические тесты на целиакию. Повышенный уровень АТгТТГ и/или АТДПГ позволяет установить ГЦ и назначить лечение с обязательным соблюдением АГД. Положительный ответ на лечение, наступающий обычно уже через 10–15 дней, подтверждает диагноз ГЦ, и больному пожизненно назначается АГД. При отсутствии улучшения необходимо провести генетическое исследование на HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Положительные результаты типирования у пациента с атрофией ворсинок и гиперплазией крипт дают основание для диагностики целиакии, не связанной с глютену, то есть рефрактерной спру. У больного, не имеющего гаплотипов DQ2 или DQ8, необходимо оценить иммунный статус. При снижении IgA нужно провести тест на анти-

Таблица 2. Терапия ЭП

Терапия ЭП		
этиотропная	патогенетическая	симптоматическая
<ul style="list-style-type: none"> ■ Элиминационные диеты (аглоутоновая, алактозная, гипоаллергенная) ■ Антибиотики ■ Кишечные антисептики ■ Противопаразитарные средства 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 5-аминосалициловая кислота ■ Глюкокортикостероиды системные и топические ■ Иммунодепрессанты: (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) ■ Ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб) ■ Мезенхимальные стромальные стволовые клетки ■ Энтеропротекторы (Энтеросан) ■ Невсасывающиеся антибиотики (рифаксимин-альфа) ■ Кишечные антисептики (Эрсефурил, Интетрикс) ■ Пре- и пробиотики (Бактистатин) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ферментные препараты (Креон, Лактаза) ■ Энтеросорбенты (Смекта, лигнин гидролизный) ■ Регуляторы моторики (тримебутин, лоперамид) ■ Регуляторы кишечной секреции (Сандостатин)

тела к ДПП и при положительных значениях антител можно подтвердить у больного ГЦ, а при их отсутствии – ЭП, не связанную с глютену. Окончательный диагноз устанавливают после повторной оценки гистологических препаратов с целью исключения коллагеновой спру, тропической спру, болезни Уиппла, эозинофильного гастроэнтерита и аутоиммунной ЭП. Обследование больных рефрактерной целиакией следует проводить, памятуя о высоком риске развития у них Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с ЭП.

При выявлении у больного с атрофией ворсинок СОТК общего переменного иммунодефицита и нормальном уровне альбуминов правомерен диагноз ГГС.

Дифференциальную диагностику со специфическими ЭП инфекционной этиологии осуществляют с применением бактериологических исследований. ЭП, связанную с дефицитом лактазы или других ферментов тонкой кишки, верифицируют с помощью биохимических тестов с определением их в биоптатах СОТК.

В заключение отметим, что только после исключения всех форм ЭП у пациента с хронической диареей допустимо устанавливать функциональное нарушение кишечника – функциональную диарею или синдром раздраженного кишечника при наличии соответствующих клинических критериев и отсутствии других

клинических синдромов, указанных на рис. 5.

Лечение

Терапия больных ЭП может быть этиотропной, патогенетической и симптоматической. В таблице 2 приведены принципы терапии.

Этиотропная терапия. В основе этиотропной терапии ГЦ лежит строгая пожизненная приверженность АГД. Соблюдение этого принципа наряду с безусловно положительными влияниями несет в себе много проблем. Они связаны с ограничениями социальных и бытовых условий жизни больного. Исключение из рациона пшеницы, ржи и ячменя существенно сужает качественный состав пищевого рациона, затрудняет его обеспечение, тем более что многие из продуктов (мясные, кисломолочные и др.) содержат глютен, делает его более дорогим. В большинстве развитых стран налажена маркировка продуктов на содержание глютена. Больные получают денежные дотации. Специалисты в области пищевой промышленности работают над созданием генетически модифицированных сортов пшеницы, лишенных иммуногенных антигенных детерминант. Фармацевтическая промышленность приступила к созданию ферментных препаратов, способных расщеплять глиадин: проходят клинические испытания пролилэндопептидаза. Исследуются



агенты типа октапептида АТ-1001, которые блокируют рецепторы зонулина и тем самым уменьшают проницаемость межэпителиальных соединений и приток глютен в собственную пластинку СОТК. Больным аллергическим гастроэнтеритом из рациона исключают пищевые аллергены. При болезни Уиппла применяют диету, бедную длинноцепочечными и обогащенную среднецепочечными триглицеридами, которые содержатся в продуктах энтерального питания (нутризон, портаген, энтригон, изокал и др.). Пациентам с нарушением всасывания назначают диету с повышенным количеством белка (до 130 г/сут). Основным методом устранения гипопроteinемии является длительное внутривенное введение белоксодержащих растворов, в первую очередь альбумина и гамма-глобулина. Всем больным показаны препараты калия, кальция, железа. Дважды в год назначают курсы лечения витаминами. Пациентам с ЭП инфекционной этиологии назначают антибиототики.

При болезни Уиппла и ЭП, ассоциированной с лимфангиэктазиями, лечение начинают с введения цефтриаксона по 1 г в/в или в/м каждые 24 часа в течение 2 недель. Затем назначают антибиотики, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер. К таким препаратам относится сочетание триметоприма по 160 мг/сут с сульфаметоксазолом по 1,6 г/сут внутрь. Лечение обычно продолжается от 1 до 2 лет и прекращается только после исчезновения PAS-положительных макрофагов в СОТК.

Пациентам с тропической спру и инфекционными гастроэнтеритами обычно назначают антибиотики из группы хинолонов II поколения (ципрофлоксацин) и нитрофураны (фуразолидон и др.).

К препаратам с этиотропным механизмом также относятся антибиотики местного действия и кишечные антисептики, предотвращающие избыточный рост микрофлоры в тонкой кишке.

В последние годы предпочтение отдается более современному и безопасному рифаксимину. Рифаксимин-альфа (Альфа Нормикс, Alfa Wassermann (Италия)) имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий.

Рифаксимин-альфа демонстрирует практически полное отсутствие всасывания в желудочно-кишечном тракте. Это было убедительно доказано в экспериментальных исследованиях у животных, а затем в клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями кишечника. Всасыванию рифаксимины-альфа препятствует наличие в его молекуле пиридоимидазо-группы, электрический заряд и ароматическое кольцо которой препятствуют прохождению через эпителий кишечника. Установлено, что при пероральном приеме рифаксимины-альфа натошак в крови обнаруживается не более 0,4% от принятой дозы.

Минимальное всасывание действующего вещества в плазму крови снижает риск возникновения системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, а у пациентов с заболеваниями печени и почек нет необходимости в коррекции дозы.

В последние десятилетия эффективность рифаксимины-альфа активно изучалась в зарубежных и российских плацебоконтролируемых исследованиях.

Рекомендуется следующая схема приема препарата: 800–1200 мг/сут (2 таблетки по 200 мг 2–3 раза в день) в течение 7 дней, ежемесячно с проведением повторных курсов через 20–40 дней по мере необходимости.

Патогенетическая терапия. В лечении ЭП неизвестной этиологии (БК, аутоиммунная ЭП, коллагеновая спру, рефрактерная спру, ГГТС) применяют системные и топические глюкокортикостероиды (будесонид), препараты 5-аминосалициловой кислоты

(Пентаса), иммунодепрессанты (азатиоприн и др.), ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб). В ЦНИИГ нами успешно применяется трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых стромальных клеток [8]. В случае осложнения рефрактерной целиакии развитием Т-клеточной лимфомы можно добиться полной ремиссии заболевания с помощью высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологических стволовых клеток [9].

В механизмах развития любой ЭП одно из ведущих мест занимает нарушение кишечного пищеварения и всасывания и, как следствие, предрасположенность к избыточному росту микробной флоры в тонкой кишке. Поэтому при обострениях любой ЭП показана антибактериальная терапия (рифаксимин-альфа или кишечные антисептики).

С целью восстановления структуры и пищеварительно-транспортной функции СОТК применяются энтеропротекторы.

Энтеропротектор Энтеросан зарегистрирован в России в 1998 г. как оригинальное лекарственное средство, содержащее природную смесь полимеризованного секрета мышечного отдела желудка птиц. Он содержит гликопротеины, полисахариды, гликозаминогликаны, сиаломуцины, регуляторные пептиды, желчные и нуклеиновые кислоты, протеолитические ферменты. Каждый из компонентов влияет на морфологию и функцию эпителиоцитов СОТК. Энтеросан способен повышать барьерную функцию кишечника, улучшать активность и синтез пищеварительных ферментов тонкой кишки. Препарат способствует улучшению всасывания, восстановлению нормальной кишечной микрофлоры, устранению избыточного роста микробной флоры в тонкой кишке. Энтеросан назначают по 1-й капсуле (0,3 г) 3 раза в день за 15 минут до еды. Курс лечения – 3 недели [10].

К препаратам с патогенетическим механизмом, направленным на



улучшение структуры и функции кишечника, относятся также пробиотики. Выбатываемые симбиотной микрофлорой короткоцепочечные жирные кислоты оказывают разностороннее действие на клеточную дифференциацию, пролиферацию и апоптоз эпителиоцитов кишечника, индукцию продукции антимикробных пептидов, нейротрансмиттеров, гормонов, подвижность кишечника, иммунитет, межклеточные взаимоотношения и т.д. [11]. Поэтому пробиотики (Биоформ, Пробиофор и др.), пребиотики (Инулин, лактулоза, Лизоцим и др.) или их комбинации (Бактистатин) находят все большее распространение

в терапии болезней кишечника. Длительность приема 2–3 недели. *Симптоматическая терапия.* Симптоматические средства используются при лечении всех ЭП. Для улучшения кишечного пищеварения показаны ферментные препараты, улучшающие кишечное пищеварение (Креон, Лактаза), энтеросорбенты (Смекта, лигнин гидролизный), регуляторы моторики кишечника (тримебутин, лоперамид), регуляторы кишечной секреции (соматостатин).

Заключение

Нозологическая диагностика ЭП остается одной из сложных в клинике внутренних болез-

ней. Особенно трудными для распознавания являются формы целиакии, нечувствительные к глютену (рефрактерная, коллагеновая и ГГС), и аутоиммунные ЭП. Большие сложности представляет дифференциальная диагностика гранулематозных и негранулематозных ЭП, эрозивно-язвенных поражений СОТК различной этиологии. Тем не менее существующие лабораторно-инструментальные методы исследования и предложенный алгоритм позволяют у значительного числа больных установить причину ЭП, назначить этиотропное лечение и добиться выздоровления. ☉

Литература

1. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2009.
2. Щербаков П.Л. Успехи эндоскопии в диагностике и лечении болезней тонкой кишки // *Терапевтический архив*. 2013. № 2. С. 93–95.
3. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Значимость антител к диамирированному пептиду глиадина при целиакии взрослых // *Сборник тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам»*. М., 2013.
4. Leffler D.A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 12. P. 2520–2544.
5. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. № 3. P. 508–514.
6. Zatelli C., Torta M., Lean A. et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multi-center Study // *Endocr. Relat. Cancer*. 2007. Vol. 14. № 2. P. 473–482.
7. Pallav K., Leffler D.A., Tariq S. et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 3. P. 380–390.
8. Князев О.В., Ручкина И.Н., Парфенов А.И. и др. Эффективность аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у больных с рефрактерной формой болезни Крона. 5 лет наблюдения // *Сборник тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам»*. М., 2013.
9. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Ковригина А.М. Успешная терапия периферической Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, с применением высокодозной полихимиотерапии аутологичных стволовых кровяных клеток // *Терапевтический архив*. 2013. № 7. С. 79–83.
10. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Энтеросан – перспективный лекарственный препарат для лечения больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 3. С. 102–104.
11. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот // *Современная медицинская наука*. 2013. № 1–2. С. 21–50.

Enteropathies: novel view on diagnostics and treatment of small intestine diseases

A.I. Parfenov

Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow Department of Healthcare, Moscow Clinical Research Center

Contact person: Asfold Ivanovich Parfenov, asfold@mail.ru

Classification of enteropathies, methods used for laboratory and instrumental diagnostics as well as algorithm for performing differential diagnosis are described. Principles of etiotropic, pathogenetic and symptomatic therapy are outlined.

Key words: enteropathies, algorithm of differential diagnosis, etiotropic, pathogenetic and symptomatic therapy

гастроэнтерология



Московский
клинический научно-
практический центр
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Новые подходы к оценке эффективности терапии и достижения биологической ремиссии болезни Крона (клинический случай)

О.В. Князев, А.И. Парфенов, Н.А. Фадеева, П.Л. Щербаков, С.Г. Хомерики

Адрес для переписки: Олег Владимирович Князев, oleg7@bk.ru

На примере клинического случая обоснована необходимость непрерывного мониторинга болезни Крона, проводимого с контролем достижения не только клинической и эндоскопической, но и биологической ремиссии при помощи неинвазивных биологических маркеров активности воспалительного процесса (С-реактивный белок сыворотки и фекальный кальпротектин). Показана возможность достижения глубокой ремиссии на фоне терапии ингибитором фактора некроза опухоли альфа адалимумабом у больной, потерявшей ответ на терапию инфликсимабом.

Ключевые слова: болезнь Крона, ремиссия, биологическая терапия, адалимумаб, инфликсимаб, биомаркеры, С-реактивный белок, фекальный кальпротектин

Блезнь Крона (БК) (англ. Crohn's disease, синоним – гранулематозный энтерит, регионарный энтерит, трансмуральный илеит, терминальный илеит) – хроническое неспецифическое гранулематозное трансмуральное воспаление, которое может поражать все отделы желудочно-кишеч-

ного тракта (ЖКТ), начиная от полости рта и заканчивая прямой кишкой, с наиболее частой локализацией поражения в илеоцекальном отделе. Впервые БК описал в 1932 г. американский гастроэнтеролог Баррил Б. Крон (Burrill V. Crohn) совместно со своими коллегами Леоном Гинзбургом (Leon Ginzburg) и Гордо-

ном Д. Оппенгеймером (Gordon D. Oppenheimer) [1].

Болезнь Крона является хроническим воспалительным иммуноопосредованным прогрессирующим деструктивным заболеванием, к которым также относятся ревматоидный артрит, рассеянный склероз и др. Точная этиология заболевания остается неизвестной. Однако существует общепринятая гипотеза патогенеза БК, которую можно представить следующим образом: воспаление слизистой оболочки ЖКТ развивается у лиц с генетической предрасположенностью вследствие неадекватного и чрезмерного иммунного ответа со стороны иммунной системы слизистой оболочки ЖКТ на факторы внешней среды, включая кишечную микрофлору. Иммунный ответ слизистой оболочки при БК характеризуется воспалительной реакцией по типу T_H1 -хелперного ответа с активацией множества воспалительных цитокинов,



одну из ключевых ролей среди которых играет фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) [2–5].

Для заболевания типично чередование периодов клинической ремиссии и рецидивов с возобновлением клинических симптомов. Каждый четвертый больной испытывает постоянные симптомы заболевания (хроническое непрерывное течение) [6]. Медико-социальная актуальность БК обусловлена не только неясной этиологией и сложностью патогенеза, но и прогрессирующим характером течения заболевания, что предопределяет непредсказуемость эффекта от проводимого лечения, развитие осложнений, требующих оперативного вмешательства, зачастую представляющих угрозу жизни и приводящих к инвалидизации больных [7].

Традиционная терапия БК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры и антибиотики. Современные руководства по лечению БК, основанные на результатах метаанализов, подвергают серьезному сомнению клиническую значимость препаратов 5-аминосалициловой кислоты для индукции и поддержания ремиссии БК [8]. ГКС вообще не способны поддерживать ремиссию заболевания [9]. Кроме того, лечение традиционными препаратами не предотвращает прогрессирование БК: при среднем периоде наблюдения чуть более 8 лет осложнения развиваются у 60% больных [10]. Очевидно, что даже в отсутствие симптомов заболевание может прогрессировать на фоне непрерывного воспалительного процесса.

Разумеется, для улучшения отдаленных результатов наблюдения больных БК, предотвращения прогрессирования заболевания помимо эффективных препаратов, способных контролировать воспалительный процесс, требуется изменение парадигмы лечения. Целью лечения должно быть не только устранение симптомов, но и строгий мониторинг объек-

тивных параметров воспаления. Новый подход «лечение до цели» (англ. treat-to-target), уже разработанный и внедренный в руководства по лечению ревматоидного артрита, заключается в том, что пациенту подбирается индивидуальная терапия с предварительно заданной терапевтической целью: достижение низкого уровня активности заболевания или состояния ремиссии. При этом каждые 3 месяца осуществляется мониторинг эффективности терапии. В случае если заданное состояние поддерживается, лечение данного больного продолжается в прежнем режиме, если цель не достигнута – терапия оптимизируется (интенсифицируется или меняется) [11]. Оправданность применения данного подхода при лечении ревматоидного артрита подтверждена в крупных исследованиях [12]. Прогресс в изучении молекулярных мишеней воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и появление антицитокиновой (биологической) терапии привели к эволюции целей лечения: достижение клинической ремиссии в более короткие сроки, поддержание ремиссии без ГКС, полное заживление слизистой оболочки кишечника и закрытие свищей, снижение потребности в операциях и госпитализации. Достижение этих целей позволяет улучшить качество жизни больных ВЗК и сохранить их социальную активность.

В настоящее время для лечения БК в Российской Федерации зарегистрировано три биологических препарата – инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА) и цертолизумаба пегол. Все они являются ингибиторами ФНО-альфа, однако различаются по своей структуре. ИНФ и АДА представляют собой моноклональные антитела, специфически блокирующие ФНО-альфа. Последовательность белка в ИНФ – химерная (75% идентично человеческому белку и 25% – мышиному) [13]. АДА по своей структуре полностью идентичен человеческому иммуноглобули-

ну G1 [14]. Цертолизумаба пегол представляет собой Fab'-фрагмент гуманизированного антитела (специфичного к ФНО-альфа), присоединенный к молекуле полиэтиленгликоля [15].

В соответствии с современными представлениями понятие ремиссии БК претерпевает изменения. Сегодня ремиссия БК определяется как состояние, при котором вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания мала или отсутствует, что подразумевает отсутствие биологических и гистологических признаков воспаления, а не только симптомов заболевания (англ. remission beyond symptoms) [11]. «Золотым стандартом» ремиссии при БК в настоящее время считается клиническая ремиссия (контроль симптомов) при условии эндоскопической ремиссии (заживление слизистой оболочки). Однако, как известно, БК – заболевание, охватывающее все слои кишечной стенки. В этой связи дискутируется вопрос о необходимости включения в критерии ремиссии БК альтернативных методов оценки трансмурального заживления слизистой оболочки: магнитно-резонансной энтерографии, компьютерной томографической энтерографии и трансабдоминального ультразвукового исследования [16].

С учетом последних достижений в лечении и диагностике БК назрела необходимость дополнить определение ремиссии БК новыми критериями. На сегодняшний день очевидно, что воспалительный процесс в кишечнике может протекать без явных клинических симптомов. Существующие понятия «клиническая ремиссия», «эндоскопическая ремиссия», характеризующаяся заживлением слизистой оболочки, дополнены понятием «биологическая ремиссия». Биологическая ремиссия БК подразумевает отсутствие симптомов заболевания, заживление слизистой оболочки кишечника, подтвержденное в том числе и радиологическими методами, а также нормализацию уровня

гастроэнтерология



сывороточных и фекальных биомаркеров активного воспаления. В гастроэнтерологическом сообществе активно обсуждаются вопросы о том, что можно считать истинной ремиссией и какие биологические маркеры потенциально могут быть использованы для оценки наступления этого состояния. Среди биологических маркеров наиболее изучены С-реактивный белок сыворотки (СРБ) и фекальный кальпротектин (ФКП). При условии исключения инфекционного процесса определяемый уровень СРБ < 5 мг/мл свидетельствует об отсутствии воспаления и благоприятном прогнозе течения заболевания.

Анализ результатов клинического исследования STORI (Study of infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors – Исследование отмены инфликсимаба при стабильной ремиссии болезни Крона на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии) показал, что концентрация СРБ < 5 мг/мл может свидетельствовать о заживлении слизистой оболочки, при этом метод определения СРБ характеризуется достаточно высокой чувствительностью (> 70%), но низкой специфичностью (< 40%). Концентрация ФКП < 250 мкг/г указывает на заживление слизистой оболочки с большей достоверностью, чем СРБ, особенно в случае толстокишечной локализации БК. Чувствительность этого показателя превышает 80%, но специфичность невелика – около 50%. Однако при одновременном применении обоих маркеров возможно повысить специфичность до уровня > 70% [17].

В настоящее время проводятся исследования новых биомаркеров и панелей биомаркеров в качестве более подходящих кандидатов для оценки ремиссии БК. Использование таких биомаркеров может предоставить более глубокую, носящую прогностическую ценность информацию о ремиссии, а не только свидетельствовать о заживлении слизистой оболочки.

Тем не менее на данный момент именно заживление слизистой оболочки остается критерием эффективности и желаемой значимой конечной точкой в клинических исследованиях, оценивающих ответ на лечение БК. Под заживлением слизистой оболочки общепринято понимать полное отсутствие изъязвлений слизистой оболочки, кроме небольшого числа афтозных язв до 5 мм в диаметре [18–20].

В исследованиях показано, что способностью заживлять слизистую оболочку обладают ингибиторы ФНО-альфа. При назначении ИНФ в открытом режиме заживление слизистой оболочки достигалось у 30% (28/93) пациентов на 26-й неделе [21]. Улучшение этого параметра может наблюдаться уже через 4 недели терапии ИНФ и сильно коррелировать с индексом активности БК (ИАБК) [22]. Определение наиболее эффективного режима дозирования ИНФ проводилось у пациентов с умеренной и тяжелой формами БК. Оказалось, что на фоне индукционного курса ИНФ заживление слизистой оболочки происходило у 29% пациентов (13/45) к 10-й неделе, а при однократной инфузии – только в 3% случаев. Отсутствие заживления слизистой оболочки было связано с увеличением частоты госпитализации и проведения операций. При длительной терапии биологическими препаратами постоянное поддерживающее лечение ИНФ более эффективно для достижения заживления слизистой оболочки, чем эпизодическое назначение, – 44% (16/36) против 18% (4/22) через 12 месяцев [23]. Заживление слизистой оболочки рассматривается как прогностический фактор, который может быть ассоциирован с возможностью отмены иммуносупрессивной терапии в дальнейшем [24]. АДА при проведении индукционного курса и продолжении поддерживающего лечения также был эффективнее в отношении заживления слизистой оболочки, чем только индукционный курс [25].

Как уже упоминалось, в настоящее время формируется новая парадигма понятия ремиссии БК – remission beyond symptoms. Первым шагом в этом направлении можно считать клиническое исследование EXTEND (Extend the safety and efficacy of adalimumab through endoscopic healing – Увеличение безопасности и эффективности терапии адалимумабом путем достижения эндоскопического заживления) с применением АДА. Исследователи ввели термин «глубокая ремиссия» (англ. deep remission), который включал клиническую ремиссию, определяемую по ИАБК (< 150 баллов), и полное заживление слизистой оболочки. Результаты EXTEND впервые показали достижимость не только клинической, но и клинико-эндоскопической (глубокой) ремиссии при применении ингибитора ФНО-альфа, что является частью понятия remission beyond symptoms. EXTEND – проспективное, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование продолжительностью 1 год, в котором по таким параметрам, как индукция и поддержание заживления слизистой оболочки, сравнивали два режима терапии АДА: непрерывное лечение АДА и индукционный курс АДА с последующим плацебо-контролем. Через год у 19,4% пациентов, получавших АДА непрерывно раз в две недели после индукционного курса, было отмечено достижение глубокой ремиссии, тогда как в группе плацебо (только индукционный курс АДА) пациенты с клинико-эндоскопической ремиссией отсутствовали [26].

В клинической программе EXTEND также показано, что достижение глубокой ремиссии сопровождается улучшением результатов лечения. Пациенты, достигшие ранней (к 12-й неделе) глубокой ремиссии, спустя 1 год реже нуждались в госпитализации и связанных с БК оперативных вмешательствах в отличие от пациентов, не достигших ранней глубокой ремиссии [27]. Эти па-



циенты также имели достоверно более высокое качество жизни и в меньшей степени были ограничены в отношении работоспособности и активности [27]. Кроме того, ранняя глубокая ремиссия обеспечила экономию затрат на медицинскую помощь в размере около 9000 долларов США в год [28].

Согласно результатам одного рандомизированного контролируемого исследования и девяти когортных исследований, АДА демонстрирует клиническую эффективность после предыдущего неудачного лечения инфликсимабом у пациентов с БК. Клиническая ремиссия зарегистрирована у 12–67% пациентов в период иницирующей терапии и у 29–72% больных во время проведения поддерживающей терапии. Клинический ответ на АДА составлял от 29 до 83% во время иницирующей терапии и 31–59% в течение поддерживающего лечения [29].

В исследованиях цертолизумаба пегола – еще одного ингибитора ФНО-альфа также показана эффективность препарата в достижении заживления слизистой оболочки: признаки заживления слизистой оболочки наблюдались у 5% пациентов на 10-й неделе, а эндоскопическое улучшение – у 42% пациентов [19].

Разбор клинического случая

Приводим клинический случай, в котором покажем необходимость непрерывного мониторинга БК с более жестким контролем достижения ремиссии с помощью биомаркеров, а также возможность достижения глубокой ремиссии у больной, получающей АДА после ранее проводимой терапии ИНФ.

Больная К. (29 лет). Поступила в отделение патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы (МКНЦ ДЗМ) с жалобами на кашицеобразный стул до 8 раз в сутки, с примесью слизи. Схваткообраз-

ные боли в левой подвздошной области, уменьшающиеся после дефекации, боли в межфаланговых суставах кистей и стоп, подъем температуры вечером до 37,2–37,4 °С, снижение массы тела на 10 кг за год.

Родилась в 1984 г. в Москве. Служащая. Условия жизни удовлетворительные. Сопутствующие заболевания – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК), хронический гастрит. Не курит.

Считает себя больной с 2006 г., когда появились острые боли в животе. Госпитализирована в ГКБ № 81 с подозрением на перфорацию полого органа. При обследовании выявлена острая язва луковицы ДПК. Проведена стандартная консервативная противоязвенная терапия с положительным эффектом. Эрадикация *Helicobacter pylori* не проводилась. Отмечала сезонное появление болей в животе, по поводу чего самостоятельно принимала антациды, ингибиторы протонной помпы с положительным эффектом.

Весной 2009 г. появился жидкий стул до 6–8 раз в сутки с примесью слизи, повышение температуры до 38 °С, боли в животе схваткообразного характера. Госпитализирована в ГКБ № 29 с предварительным диагнозом «язвенный колит средней степени тяжести». Колоноскопия (05.2009): осмотр до купола слепой кишки, картина язвенного колита с преимущественным поражением прямой кишки с поверхностными эрозиями и подслизистыми кровоизлияниями, сосудистый рисунок отсутствует, контактная кровоточивость. На фоне терапии преднизолоном в/в, месалазином 3 г/сут, метронидазолом, микроклизм с гидрокортизоном отмечена положительная динамика – стул 1 раз в сутки, температура нормализовалась. При выписке: колоноскопия – слизистая прямой кишки умеренно гиперемирована, сосудистый рисунок смазан. Рекомендовано продолжать лечение месалазином 2 г/сут. Принимала препараты нерегулярно. Отмечала постепенное снижение массы тела.

Ухудшение самочувствия с сентября 2011 г., когда после перенесенного острого респираторного вирусного заболевания появился жидкий стул до 8 раз в сутки с примесью слизи, боли в межфаланговых суставах кистей и стоп, подъем температуры вечером до 37,2–37,4 °С. Самостоятельно принимала преднизолон 40 мг/сут, месалазин 2 г/сут с незначительным положительным эффектом. Госпитализирована в ЦНИИГ 08.12.2011. Ректороманоскопия 12.2011: внутренние геморроидальные узлы, умеренно выраженные, не напряженные, без признаков воспаления, в типичных местах; до уровня ректосигмоидного изгиба, на видимых участках слизистая оболочка немного отечна, розовая, гладкая, блестящая, сосудистый рисунок отчетливый; выше ректосигмоидного изгиба определяются геморрагии, линейный язвенный дефект. Заключение: выявленные изменения в большей степени соответствуют болезни Крона толстой кишки без поражения прямой. Внутренний геморрой.

Колоноскопия 12.2011. Эндоскоп проведен в проксимальный отдел сигмовидной кишки. На уровне 40 см по отметкам на эндоскопе выраженное сужение кишки за счет отека. Слизистая оболочка прямой кишки розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок отчетливый, несколько перестроен. Слизистая оболочка дистального отдела сигмовидной кишки умеренно отечна, сосудистый рисунок отсутствует. Определяются мелкие язвенные дефекты, покрытые фибрином. Слизистая оболочка сигмовидной кишки в средней и верхней трети резко гиперемирована, отечная, просвет ее сужен. Определяются глубокие язвенные дефекты линейной формы, расположенные в основном продольно, покрытые фибрином, а также псевдополипозные разрастания, напоминающие булыжную мостовую. Сосудистый рисунок отсутствует. Контактная кровоточивость умеренная. Заключение: болезнь Крона толстой кишки, стадия язв.

гастроэнтерология

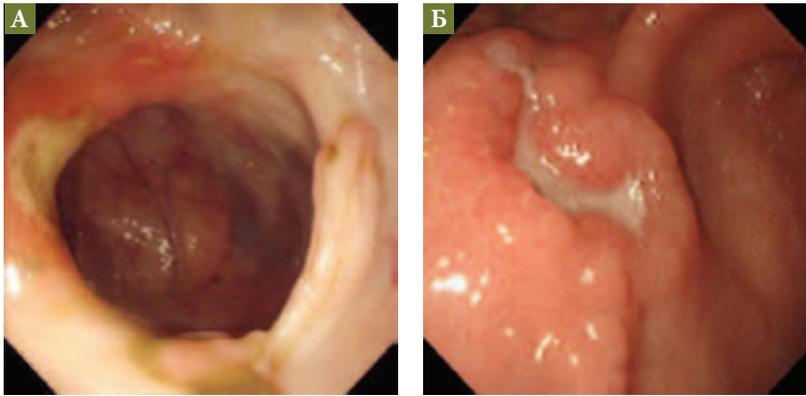


Рис. 1. Больная К., 29 лет. Колоноскопия. А – глубокие, дискретные продольные язвы с подрывтым краем. Б – продольные язвы, соединяющиеся поперечными трещинами с островками отечной слизистой оболочки

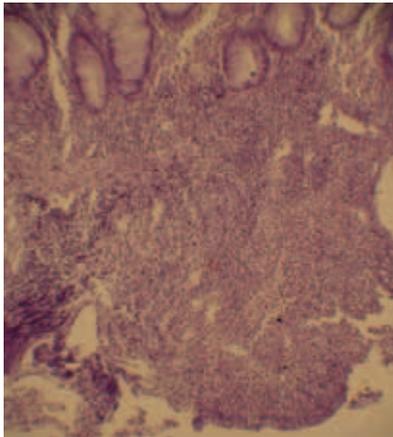


Рис. 2. Больная К., 29 лет. Очаговая воспалительная инфильтрация собственной пластинки толстой кишки. Клетки воспалительного инфильтрата проникают за пределы собственной мышечной пластинки в подслизистый слой

Назначено лечение: преднизолон 60 мг/сут, месалазин 3 г/сут, Мезим, Омез 40 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут, Метрогил 100 в/в кап × 3 р/сут, витамины группы В, глюконат кальция, Сорбифер Дуролес, МД мил Клинипит. После выписки продолжила прием преднизолона с постепенным снижением дозы по 5 мг в неделю, азатиоприна (2 мг/кг) 100 мг/сут, Омеза по 20 мг на время приема преднизолона.

После снижения дозы преднизолона до 15 мг/сут развился рецидив: жидкий стул до 6 раз в сутки, повышение температуры до 37,6 °С.

Госпитализирована повторно в марте 2012 г. с диагнозом «болезнь Крона толстой кишки, обострение высокой степени активности, хроническое рецидивирующее течение с внекишечными проявлениями (полиартралгии) средней степени тяжести, гормональная зависимость; язвенная болезнь ДПК в фазе ремиссии».

Результаты обследования показали: по данным общего анализа крови гемоглобин 117 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^6/\text{мм}^3$, гематокрит 34; ретикулоциты 1,2%, тромбоциты $562 \times 10^3/\text{мм}^3$, лейкоцитоз $20 \times 10^9/\text{л}$, с нейтрофильным палочкоядерным сдвигом до 12%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 33 мм/ч; в биохимическом анализе крови: сывороточное железо – 12,1 мкм/л, СРБ – 108 мг/л, фибриноген 5,91 г/л. ФКП – 540 мг/г (нормальные величины ≤ 50 мг/г). ИАБК составил 387,4.

При УЗИ органов брюшной полости признаков патологии печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, селезенки, почек не выявлено.

По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлено: рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК, хронический гастродуоденит, недостаточность кардии, биопсия № 346-74/52: слизистая оболочка ДПК с признаками дуоденита.

Колоноскопия от 25.03.2012 показала: слизистая оболочка терминального отдела подвздошной кишки бледно-розовая с упло-

щенными складками. Баугиниева заслонка щелевидной формы. Слизистая оболочка слепой и восходящего отдела толстой кишки гиперемирована. Сосудистый рисунок прослеживается на отдельных участках. На стенках множественные геморрагии, плоские язвы до 0,4 см. Выраженная контактная кровоточивость. В поперечно-ободочном отделе на стенках на фоне линейных язв до $0,8 \times 0,2$ см с наложениями гноя определяются псевдополипы до 0,4 см. Выраженная контактная кровоточивость. Слизистая оболочка отечна, гиперемирована. Гаустры не контурируются, сосудистый рисунок смазан, определяется на отдельных участках. Слизистая оболочка нисходящей и сигмовидной кишки с множественными линейными язвами на фоне гиперемированной отечной слизистой. Наложения фибрина и гноя, выраженная контактная кровоточивость. Слизистая оболочка прямой кишки розовая, сосудистый рисунок четкий. Заключение: выраженный эрозивно-язвенный колит (рис. 1).

Биопсия: собственная пластинка обильно инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами, большое количество эозинофилов; очаговая воспалительная инфильтрация собственной пластинки, клетки воспалительного инфильтрата проникают за пределы собственной мышечной пластинки в подслизистый слой (рис. 2).

На основании анализа анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных больной установлен диагноз: болезнь Крона толстой кишки высокой степени активности, хроническое непрерывное течение с внекишечными проявлениями (полиартралгии), средней степени тяжести, гормонозависимость. Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, язвенная болезнь ДПК в фазе ремиссии.

Больной начата терапия преднизолоном 120 мг/сут внутривенно, коррекция водно-электролитных



нарушений, антибактериальная терапия, продолжено лечение азатиоприном 100 мг/сут (2 мг/кг).

С учетом непрерывного характера течения заболевания, стероидной зависимости, неэффективности иммуносупрессивной терапии азатиоприном была назначена биологическая терапия (с марта 2012 г.) – ИНФ в стандартной дозе. Через 4 недели лечения ИНФ отмечено уменьшение частоты стула до 2 раз в сутки, постепенное исчезновение болевого синдрома, слабости и недомогания, нормализация температуры тела. В общеклиническом и биохимическом анализах крови отмечалась положительная динамика: гемоглобин 117 г/л, эритроциты $4,0 \times 10^6/\text{мм}^3$, гематокрит 41,1, ретикулоциты 0,8%, тромбоциты $209 \times 10^3/\text{мм}^3$, лейкоциты $9,8 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 4 мм/ч, сывороточное железо 20,6 мкм/л, СРБ 8 мг/л, фибриноген 1,95 г/л. ФКП 120 мг/г (нормальные величины ≤ 50 мг/г).

Через 12 недель (май 2012 г.) проведена контрольная колоноскопия (рис. 3). Слизистая оболочка слепой и восходящего отдела толстой кишки бледно-розовая. Сосудистый рисунок прослеживается на отдельных участках. На стенках единичные геморрагии и эрозии. В поперечно-ободочном отделе на стенках определяются псевдополипы до 0,4 см. Слизистая умеренно отечна, гиперемирована, сосудистый рисунок смазан, определяется на отдельных участках. Слизистая оболочка нисходящей и сигмовидной кишки с единичными эрозиями на фоне гиперемированной отечной слизистой. Слизистая оболочка прямой кишки розовая, сосудистый рисунок четкий. Заключение: эрозивный колит.

Таким образом, эндоскопической ремиссии БК достигнуто не было. Отсутствие эндоскопической ремиссии коррелировало с повышенным уровнем ФКП и СРБ.

Через 30 недель после начала терапии (после 6-й инфузии ИНФ – декабрь 2012 г.) наблюдалась потеря ответа на терапию – нарастание частоты диареи до

8 раз в сутки с примесью слизи, появление болей в суставах, лихорадки до 38 °С. В общеклиническом и биохимическом анализах крови гемоглобин 92 г/л, эритроциты $3,24 \times 10^6/\text{мм}^3$, гематокрит 34,1, ретикулоциты 0,8%, тромбоциты $509 \times 10^3/\text{мм}^3$, лейкоциты $11,8 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 12%, СОЭ 25 мм/ч, сывороточное железо 9,6 мкм/л, СРБ 18 мг/л, фибриноген 1,95 г/л. ФКП > 600 мг/г (нормальные величины ≤ 50 мг/г). Колоноскопия от 12.2012 показала: подвздошная кишка – слизистая отечная, гиперемирована, ранима при контакте; слепая кишка – множественные язвы размером 0,3–0,6 см, нисходящий и сигмовидный отдел – псевдополипы, афты, эрозии на стенках.

Нами было проведено исключение оппортунистических инфекций: ДНК вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса в крови не определялась. Токсин *Clostridium difficile* не выявлен. ИАБК составил 332,5 балла. У больной также были определены концентрация ИНФ в сыворотке крови и уровень антител к нему, что составило 1,05 мкг/мл (нормальные величины > 5 мкг/мл) и 240 нг/мл (нормальные величины до 50 нг/мл) соответственно. Больной начата терапия преднизолоном 120 мг/сут внутривенно, антибактериальная терапия, коррекция водно-электролитных нарушений, назначен азатиоприн 100 мг/сут (2 мг/кг). С учетом сниженной концентрации ИНФ и повышенного уровня антител к нему на основании эмпирического алгоритма, предложенного для оптимизации лечения биологическими препаратами при потере клинического ответа при БК [30], было принято решение о переводе на другой биологический препарат – АДА. Терапия начата 02.2013 по схеме: 160 мг в 1-й день (по две инъекции по 40 мг в день последовательно в течение двух дней), 80 мг через 2 недели (на 15-й день), еще через 2 недели (29-й день) режим поддерживающего лечения – 40 мг один раз

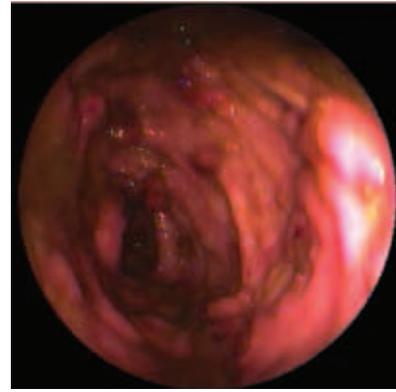


Рис. 3. Больная К., 29 лет. Колоноскопия через 12 недель от начала терапии инфликсимабом. Слизистая оболочка слепой и восходящего отдела толстой кишки гиперемирована. Сосудистый рисунок прослеживается на отдельных участках. На стенках единичные геморрагии и эрозии. В поперечно-ободочном отделе на стенках определяются псевдополипы до 0,4 см



Рис. 4. Больная К., 29 лет. Колоноскопия. Слизистая оболочка толстой кишки через 16 недель после начала терапии адалимумабом. Единичные афты

в 2 недели. В течение 14 недель больной отменен преднизолон. Через 16 недель от начала лечения проведено комплексное контрольное обследование. Частота стула – не более 2 раз в сутки, консистенция стула нормализовалась, отмечено купирование болевого синдрома, нормализация температуры тела. В общеклиническом и биохимическом анализах крови гемоглобин 131 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^6/\text{мм}^3$, гематокрит 44,7, ретикулоциты 0,5%, тромбоциты $256 \times 10^3/\text{мм}^3$, лейкоциты $7,8 \times 10^9/\text{л}$,

гастроэнтерология

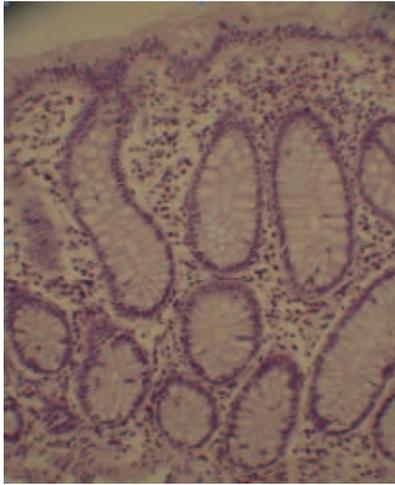


Рис. 5. Больная К., 29 лет. Контрольная биопсия слизистой оболочки толстой кишки через 16 недель после терапии адалимумабом. Крипты обычной глубины. Эпителиальная выстилка крипт содержит большое количество бокаловидных клеток. Собственная пластинка слабо инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами. Увеличение в 250 раз

СОЭ 8 мм/ч, сывороточное железо 20,5 мкм/л, СРБ 4,3 мг/л. ФКП 54 мг/г (нормальные величины ≤ 50 мг/г). ИАБК составил 105 баллов.

Колоноскопия от 06.2013 показала: слизистая оболочка толстой кишки и в терминальном отделе подвздошной кишки на всем протяжении розовая, гладкая,

блестящая. Сосудистый рисунок местами несколько усилен, перестроен. Отсутствие изъязвлений. Слизистая оболочка ободочной кишки с единичными афтами (рис. 4). Биопсия: крипты обычной глубины, эпителиальная выстилка крипт содержит большое количество бокаловидных клеток, собственная пластинка слабо инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами (рис. 5). В настоящее время больная продолжает наблюдаться в ЦНИИГ МКНЦ ДЗМ и получать противорецидивную терапию адалимумабом 40 мг каждые 2 недели и азатиоприном 100 мг/сут.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует необходимость постоянного строгого индивидуального контроля активности БК, целью контроля является достижение ремиссии, предотвращение рецидивов и прогрессирования заболевания. Терапевтическое решение должно базироваться не только на клинических симптомах и особенностях течения БК, но и на оценке инструментальных и лабораторных показателей, в особенности биологических маркеров активности воспалительного процесса. Критерием эффективности проводимой терапии должна быть конечная точка, включающая как клиничес-

кую, так и биологическую ремиссию (устранение воспалительного процесса в кишечнике).

Таким образом, в идеале критерием ремиссии БК должно быть полное прекращение воспалительного процесса. Методами контроля могут служить неинвазивные биомаркеры – ФКП и СРБ. Их применение позволило продемонстрировать возможности оценки степени заживления слизистой оболочки кишки, сопоставимые с эндоскопическим методом. Тем не менее требуется дальнейший поиск биомаркеров с более высокой специфичностью и чувствительностью.

У больных, теряющих ответ на биологическую терапию, требуется ее оптимизация в виде увеличения дозы биологического препарата, уменьшения интервала между введениями препарата или смена биологического препарата. Существующий эмпирический алгоритм оптимизации биологической терапии, учитывающий концентрацию в крови ингибитора ФНО-альфа и уровень антител к нему, позволил нам обоснованно перейти на терапию АДА. Изменение тактики лечения с применением АДА помогло нам приблизиться к достижению биологической ремиссии, подтвержденной нормальным уровнем биомаркеров – ФКП и СРБ. ●

Литература

1. Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity // JAMA. 1932. Vol. 99. P. 1323–1329.
2. Gately M.K., Renzetti L.M., Magram J. et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses // Annu. Rev. Immunol. 1998. Vol. 16. P. 495–521.
3. Ina K., Itoh J., Fukushima K. et al. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance // J. Immunol. 1999. Vol. 163. № 2. P. 1081–1090.
4. Podolsky D.K. Inflammatory bowel disease // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. № 6. P. 417–429.
5. Holtmann M.H., Schütz M., Galle P.R., Neurath M.F. Functional relevance of soluble TNF-alpha, transmembrane TNF-alpha and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel diseases // Z. Gastroenterol. 2002. Vol. 40. № 8. P. 587–600.
6. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study) // Scand. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42. № 5. P. 602–610.
7. Парфенов А.И. Болезнь Крона: к 80-летию описания // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 8. С. 35–42.
8. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management // J. Crohn's Colitis. 2010. Vol. 4. № 1. P. 28–62.
9. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M. et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 4. CD000301.
10. Cosnes J., Cattan S., Blain A. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease // Inflamm. Bowel Dis. 2002. Vol. 8. № 4. P. 244–250.



11. Panaccione R., Colombel J.F., Louis E. et al. Evolving definitions of remission in Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2013. Vol. 19. № 8. P. 1645–1653.
12. Schoels M., Knevel R., Aletaha D. et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 4. P. 638–643.
13. Инструкция по применению препарата Ремикейд®.
14. Инструкция по применению препарата Хумира®.
15. Инструкция по применению препарата Симзия®.
16. Pallotta N., Tomei E., Viscido A. et al. Small intestine contrast ultrasonography: an alternative to radiology in the assessment of small bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 146–153.
17. Louis E., Mary J.Y., Vernier-Massouille G. et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142. № 1. P. 63–70.
18. De Cruz P., Kamm M.A., Prideaux L. et al. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review // *Inflamm. Bowel Dis.* 2013. Vol. 19. № 2. P. 429–444.
19. Hébuterne X., Lémann M., Bouhnik Y. et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol // *Gut.* 2013. Vol. 62. № 2. P. 201–208.
20. Pineton de Chambrun G., Peyrin-Biroulet L., Lémann M., Colombel J.F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7. № 1. P. 15–29.
21. Sandborn W.J., Rutgeerts P.J., Reinisch W. et al. One year data from the Sonic study: a randomized, double-blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136. № 5. Suppl. 1. P. 751f.
22. D'haens G., Van Deventer S., Van Hogezaand R. et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial // *Gastroenterology.* 1999. Vol. 116. № 5. P. 1029–1034.
23. Rutgeerts P., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 126. № 2. P. 402–413.
24. Louis E.E.A. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study // *Gut.* 2008. Vol. 57. Suppl. 2. P. A66.
25. Rutgeerts P., Van Assche G., Sandborn W.J. et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142. № 5. P. 1102–1111.
26. Colombel J., Rutgeerts P., Sandborn W.J. et al. Deep remission for adalimumab-treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: results from EXTEND // *J. Crohn's Colitis.* 2010. Vol. 4. P. S11. Abstract OP31.
27. Colombel J., Rutgeerts P., Sandborn W.J. et al. Deep remission predicts long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: data from EXTEND // *Gut.* 2010. Vol. 59. Suppl. 3. P. A80. Abstract OP371.
28. Colombel J., Sandborn W.J., Louis E. et al. Economic impact of deep remission in adalimumab-treated patients with Crohn's disease: results from EXTEND // 6th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation; February 24–26, 2011; Dublin, Ireland. Poster P070 // <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2011/item/90.html>
29. Da W., Zhu J., Wang L., Lu Y. Adalimumab for Crohn's disease after infliximab treatment failure: a systematic review // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 25. № 8. P. 885–891.
30. Colombel J.F., Feagan B.G., Sandborn W.J. et al. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2012. Vol. 18. № 2. P. 349–358.

New approaches to estimation of treatment efficacy and attainment of biological remission in Crohn's disease

O.V. Knyazev, A.I. Parfenov, N.A. Fadeyeva, P.L. Shcherbakov, S.G. Khomeriki

Moscow Clinical Applied Research Center of the Moscow City Health Department

Contact person: Oleg Vladimirovich Knyazev, oleg7@bk.ru

In this report, the authors present a case of a woman with Crohn's disease to substantiate the need for continuous monitoring of the disease activity targeting at clinical, endoscopic and biological remission of the disease. To determine biological remission, non-invasive biological markers of inflammation were used such as C-reactive protein and fecal calprotectin. Deep remission attainment has been demonstrated after tumor necrosis factor-alpha inhibitor adalimumab therapy in a patient with lost response to therapy with infliximab.

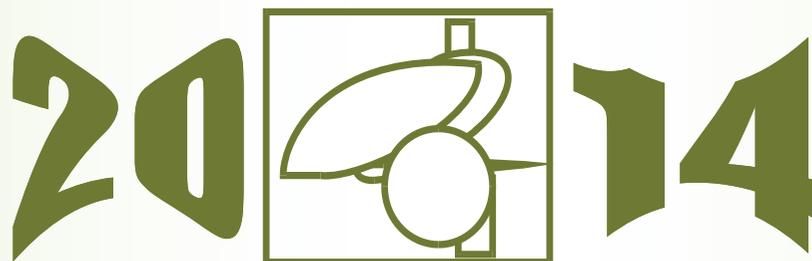
Key words: Crohn's disease, remission, biological therapy, adalimumab, infliximab, biomarkers, C-reactive protein, fecal calprotectin

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

XXI КОНГРЕСС

ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ
(«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»)

Москва, 18–20 марта 2014 года



Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2014 года в Москве состоится очередной XXI Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей.

Участие в конгрессе и публикация тезисов бесплатные!

Специальные темы

- Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей
- Реабилитация в детской гастроэнтерологии
- Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии

Состоится обсуждение и принятие рабочих протоколов по назначению препаратов панкреатических ферментов и лечению запоров у детей

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.

Текущую информацию о конгрессе вы можете найти на сайтах www.gastroportal.ru, www.odgru.ru

Начало заседаний в 9-00

**Все вопросы по поводу участия можно согласовать
по тел. (495) 936-94-74 и e-mail: congresspg@gmail.com, оргкомитет конгресса**



Московский
клинический научно-
практический центр
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Нутриционная поддержка после обширных резекций кишечника: новые подходы

Л.Н. Костюченко, О.А. Смирнова, Т.Н. Кузьмина

Адрес для переписки: Людмила Николаевна Костюченко, aprilbird2@yandex.ru

Авторы представили собственную классификацию типов клинико-нутриционных (метаболических) нарушений, возникающих вследствие обширных резекций кишечника, в зависимости от уровня и объема оперативного вмешательства. Обоснована необходимость применения стимуляторов микробиоты и заместительной коррекции желчных кислот в рамках нутриционной поддержки у пациентов с постколэктомическим синдромом. Показано, что даже в отдаленном периоде (свыше 5 лет после операции) введение в структуру нутриционной программы растительного препарата на основе подорожника блошиного и препарата урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) способствует более быстрому восстановлению нутриционного статуса по сравнению с традиционной нутриционной метаболической коррекцией.

Ключевые слова: обширные резекции кишечника, нутриционная поддержка, фармаконутрицевтики, урсодезоксихолевая кислота

Нутриционная поддержка прочно вошла в хирургическую практику. Однако предметом дискуссий остается выбор тактики нутриционной поддержки в отдаленном периоде (спустя 1–5 лет и более 5 лет) после резекций органов (в том числе обширных резекций кишечника), что во многом обусловлено адаптивными возможностями пищеварительного канала к работе в новых анатомических условиях, сопровождающихся изменением (угнетением) пищеварительно-транспортных процессов [1–3]. В условиях нарушенного всасывания в тонком кишечнике (при обширных резекциях, особенно

сочетанных тонко-толстокишечных), при тяжелых формах воспалительных заболеваний толстой кишки нельзя не учитывать роль выключения микробиоты из пищеварения, значение возникающих иммунных сдвигов, а также влияние обусловленных отсутствием участков кишечника изменений в обмене желчных кислот, связанных с различными механизмами обработки пищевого рациона [4–7].

Нами предложена классификация [8–10] типов метаболических нарушений, возникающих вследствие обширных резекций кишечника различного объема и уровня (табл. 1). Выделенные типы описаны на основе анализа данных 675 больных в течение двадцатилетнего периода наблюдений.

Тип А

При этом типе метаболических нарушений отмечается относительно удовлетворительное качество жизни: клинические проявления либо отсутствуют вовсе, либо выражены незначительно – эпизодическая неустойчивость стула, непереносимость некото-



рых продуктов; в отдаленном периоде более 5 лет после операции у таких больных чаще отмечаются холециститы, оксалатные почечные камни. Адаптивные процессы в кишечнике весьма активны, окончательно формируются примерно через полгода после операции и характеризуются как минимум гиперплазией клеток ворсинок, увеличением глубины крипт (что повышает площадь поверхности слизистой оболочки), повышением ферментативной активности в зоне пристеночного пищеварения, увеличением синтеза гормонов кишечника и панкреатодуоденальной зоны. Биохимические параметры близки к норме. Дефицит массы тела отсутствует. Потребности в белковом и энергетическом компонентах соответствуют наблюдаемым в здоровом организме. Адаптация полная, прогноз благоприятный [11–13].

Тип В

Подтип В1

Обширная резекция тощей кишки – основного абсорбционного насосного участка – сопровождается нарушением всасывания. Типично наличие слабовыраженной или умеренной диареи. При резекции тощей кишки в большей степени, чем при удалении других участков тонкой кишки, развивается гиперсекреция соляной кислоты [14]. В основе этого нарушения лежит следующий механизм: прекращается синтез ингибиторных гормонов (гастральный ингибирующий пептид, вазоактивный интестинальный пептид), из-за чего повышается уровень гастрин и стимулируется синтез соляной кислоты. Повышенная нагрузка соляной кислотой усугубляет диарею, так как инактивируются панкреатическая липаза и конъюгация солей желчных кислот в кишке. Отмечаются дистидрические нарушения, как правило, 1–2-й степени тяжести при волемических изменениях в виде нормоцитемической гиповолемии, незначительно повышенном гематокритном показателе, дефиците циркулирую-

Таблица 1. Классификация вариантов обширных резекций кишечника

Тип	Описание
A	Синдром короткой кишки после больших резекций с тонкокишечной культей более 2 м
B	Синдром короткой кишки при укорочении тонкой кишки до 2 м (адаптируемая культя кишки от 50 см до 2 м)
B1	После резекции тощей кишки
B2	После резекции подвздошной кишки
B1 + B2	После резекций тощей и подвздошной кишки
C	Субтотальная резекция тонкой кишки (суперкороткая кишка с длиной культы менее 50 см, вплоть до 15–35 см)
D	Сочетанные тонко-толстокишечные резекции
D1	При сохраненной баугиниевой заслонке
D2	При тонкокишечной резекции в сочетании с обширной резекцией различных отделов толстой кишки с удалением баугиниевой заслонки
D3	Резекция тонкой кишки с колэктомией (с формированием резервуара, без резервуара)
F	Постколэктомический (постколрезекционный) синдром

щих белка, натрия, кальция, магния, цинка. Дефицит массы тела либо отсутствует, либо соответствует трофологической недостаточности (гипотрофии) 1–2-й степени. В течение 1–1,5 лет изменяется компонентный состав тела: сначала происходит уменьшение жировой массы тела (до 9–10% содержания жира в организме) и потеря соматических и висцеральных белков, что соответствует легкой или средней степени недостаточности питания, затем компонентный состав тела стабилизируется. Адаптивные процессы, направленные главным образом на купирование синдрома кишечной недостаточности, аналогичны развивающимся при типе А, однако достигают максимальных величин значительно позднее (через 1 год – 1,5–2 года). Для подтипа В1 характерна частичная адаптация функций пищеварительного канала. В качестве приспособительной реакции практически вдвое увеличивается синтез гормонов кишечника и панкреатодуоденальной зоны. На ранних этапах диарея практически полностью купируется при приеме соответствующих препаратов, в последующем

лечится диетой с совместным назначением медикаментов, обеспечивающих потенцирование нутритивной коррекции (фармаконутрицевтиков), препаратов анаболического действия и корректоров волемических и электролитных нарушений, витаминов. Иногда диагностируются неярко выраженные явления дисбиоза (вздутие живота, повышение уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в копрофильtrate и проч.).

Подтип В2, подтип В1 + В2

Полная резекция подвздошной кишки приводит к серьезным расстройствам всасывания. Причиной диареи служат потери солей желчных кислот (холагенная диарея) и невсосавшиеся жирные кислоты (при подтипе В2). Отмечается пониженная концентрация желчных солей в желчи, что учащает встречаемость (образование) желчных камней. Выявляется снижение секреции холецистокинина, вследствие чего регистрируется гипокинезия желчного пузыря (в свою очередь способствующая застою желчи и камнеобразованию). При подтипе В1 + В2 развитию диареи



также способствует механизм гиперсекреции соляной кислоты. Дисгидрические нарушения в основном имеют смешанный генез. Их выраженность зависит от длины культи. При длине 50–200 см культя адаптируемая, однако сроки адаптации зависят от объема удаляемой части, функционального резерва оставшегося отрезка и характера заболевания (при онкопатологии и рецидивах воспалительных заболеваний кишечника неизвестной этиологии функциональный резерв значительно снижен). Дисгидрические нарушения могут быть достаточно тяжелыми, сопровождаться развитием отечного синдрома; волевические изменения могут достигать степени гипотемической гиповолемии. Возможно наличие признаков V_{12} -дефицитной и желездефицитной анемии (вследствие снижения всасывания железа). Может отмечаться дефицит циркулирующих белков, магния, натрия, калия, железа. Регистрируется дискинезия желчного пузыря, наблюдаются колебания показателей холестерина и трансаминаз (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза), снижается уровень креатинина плазмы, возможно появление белка в моче, уробилиногена. Иногда диагностируются явления неярко выраженного дисбиоза (вздутие живота, изменения уровней КЦЖК в копрофильtrate и проч.). Дефицит массы тела, как правило, соответствует трофологической недостаточности (гипотрофии) 3-й степени. Изменение компонентного состава тела происходит в течение 1–1,5 лет и характеризуется как понижением жировой массы тела (6–8% содержания жира в организме), так и потерей соматических и висцеральных белков, что в большинстве случаев соответствует средней или тяжелой, но корригируемой степени недостаточности питания. Потребности в белковом компоненте и энергии повышены примерно в 1,5 раза. Адаптивные процессы направлены на купирование синдро-

ма кишечной недостаточности и гепаторенальной дисфункции. Прогноз сомнительный.

Тип С

Больные, перенесшие субтотальную резекцию тонкой кишки, относятся к наиболее тяжелой группе пациентов – 9–12 баллов согласно модифицированной системе оценки здоровья пациента (тяжести заболевания) APACHE-II (Acute physiological and chronic health evaluation – Оценка острых и хронических изменений состояния здоровья). При типе С отмечаются все наблюдаемые при подтипе В1 + В2 симптомы в наиболее выраженном виде. Из особенностей следует выделить выраженную слабость, дефицит массы тела 4-й степени, выраженную гипокалиемию (на уровне жизнеугрожающих величин), дефицит кальция, хлоридов, магния, цинка, микроэлементов, витаминов. Отмечается гипопроteinемия, гипоальбуминемия. Функциональный резерв кишечника отсутствует, печени и почек снижен. Происходит нарушение энтерогепатической циркуляции и, по-видимому, механизмов обратной регуляторной связи. При крайней степени тяжести состояния пациента в отсутствие специальной коррекции развивается полиорганная недостаточность. Адаптивные процессы направлены на сохранение гомеостаза. Без периодической коррекции в стационаре метаболических нарушений потеря массы тела у больных составляет почти 5% в год. Индекс массы тела – менее 18 кг/м², снижается мышечная сила, увеличивается утомляемость, резко уменьшается масса свободного жира (менее 8–4%), повышаются уровни маркеров воспаления (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (ИЛ) 6, С-реактивный белок). Анемия достигает значений по гемоглобину менее 12 г/дл, снижение альбумина плазмы достигает уровня менее 32 г/л, развивается дефицит омега-3 жирных кислот, то есть выявляются все диагностические

критерии кахексии. В отсутствие направленной инфузионно-нутритивной коррекции в соответствии с критериями алиментарно-волевического диагноза развиваются эндотоксикоз, полиорганная недостаточность. Прогноз неблагоприятный.

Тип D

Наблюдается осмотическая диарея. Выявляется на первый взгляд необъяснимый лактатный (метаболический) ацидоз, что связано с бактериальной ферментацией лактозы в толстом кишечнике и выработкой избытка D-молочной кислоты, которая усиливает осмотическую диарею. Из особенностей выделим следующие: происходит транслокация кишечной микрофлоры (намного более выраженная при подтипе D2) в проксимальном направлении, развивается изменение активности толстокишечной микробиоты, приводящее в свою очередь к дефициту не только микроэлементов, но и витаминов, снижению иммунного ответа, развитию системного остеопороза и т.д. Особенно характерен дефицит магния. Потребности в белковом компоненте близки к норме, энергопотребность возрастает в 1,5–1,7 раза.

Тип F

Для пациентов с постколэктомическим (постколрезекционным) синдромом характерны симптомы нарушения микробиоценоза кишечника. При этом у больных с левосторонней гемиколэктомией, по данным Л.Б. Лазебника и соавт., отмечается более выраженный дисбиоз, чем при правосторонней гемиколэктомии [15]. В связи с нарушениями активности и спектра микробиоты возникают иммунные сдвиги: регистрируется повышение уровней ИЛ-6, ФНО. При левосторонней гемиколэктомии повышается уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов. При правосторонней гемиколэктомии наблюдается рост липопротеидов высокой плотности, что может



стать предпосылкой для разработки антиатерогенных операций в метаболической хирургии. При колэктомии по причине изменения энтерогепатической циркуляции практически не происходит образования вторичных желчных кислот и, как следствие, достаточного количества урсодезоксихолевой кислоты, что диктует необходимость применения фармаконутрицевтиков в структуре нутриционной метаболической коррекции [16]. В стадии декомпенсации могут проявиться признаки эндотоксикоза, развитие которого при постколэктомическом синдроме обусловлено нарушением двух основных механизмов дезинтоксикации. Во-первых, при постколэктомическом синдроме отсутствует следующий эффект, наблюдаемый в естественных условиях: снижение рН при образовании КЦЖК приводит к тому, что аммиак, образующийся в толстой кишке, при микробном преобразовании белков и аминокислот переходит в ионы аммония, которые не могут свободно диффундировать через кишечную стенку в кровь, а выводятся в виде аммонийных солей с калом. Во-вторых, нарушается преобразование билирубина в уробилиноген, который в норме частично всасывается и экскретируется с мочой, а частично выводится с калом. В итоге в копрограмме появляются особенности, которые при благоприятном прогнозе по мере адаптации кишечника существенно нивелируются [17, 18]. Функциональный резерв остального кишечника (при нагрузке сахарозой) в целом достаточен для обеспечения нутритивной поддержки у 78% перенесших обширные операции на толстой кишке, у 22% пациентов он снижен или резко снижен в течение полугода после операции. Функциональные нарушения печени (и сниженный функциональный резерв), выявленные по данным ультразвукового ангиосканирования, могут быть верифицированы в соответствии со шкалой М.Д. Дибирова и В.С. Акопян (2008) [19]: в пер-

вые полгода у 88,2% отмечается легкая степень печеночной дисфункции (2–3 балла), у 11,8% – средняя степень (4–6 баллов). Среди последствий обширных резекций толстого кишечника выражены электролитные нарушения, в частности отмечается значительный дефицит магния, нарушение энтерогепатической циркуляции.

Нутриционная коррекция у больных, перенесших обширные резекции кишечника

Как видно из приведенных выше описаний, типы метаболических нарушений С и F – клинически наиболее тяжелые. В механизмах развития метаболических нарушений у больных, перенесших обширные резекции кишечника, присутствуют различные факторы. Однако в настоящее время наименее изучена нутриционная недостаточность, развивающаяся вследствие нарушений пищеварения, в том числе связанных с участием в нем желчных кислот, цикл преобразований которых специфически изменяется в связи с послеоперационным отсутствием того или иного участка кишки.

Известно, что в физиологических условиях желчные кислоты синтезируются в микросомах, конъюгируются с таурином или глицином и в виде холевой и хенодесоксихолевой кислот (первичные желчные кислоты) выделяются в желчь, откуда под влиянием холецистокинина попадают в двенадцатиперстную кишку. Здесь начинается путь эмульгации жиров и их участия в липидном обмене. Далее по всей длине тонкой кишки происходит пассивное всасывание незначительного количества желчных кислот. Исключение представляет подвздошная кишка, где активно всасывается 80% желчных кислот. Невсосавшиеся желчные кислоты (около 16%) проходят ниже, в толстую кишку, и подвергаются процессу деконъюгации ферментами кишечной микробиоты. Незначительная часть деконъюгированных желч-

ных кислот также всасывается, но большая их часть превращается в дегидрохолевую и литохолевую кислоты (вторичные желчные кислоты), которые также всасываются в толстой кишке (пассивно) и затем попадают в печень, чтобы снова повторить цикл энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ). Потери желчных кислот с калом составляют 2–5%. В сутки выполняется 5–10 циклов ЭГЦ [20], обеспечивающих экономию количества желчных кислот в организме, так как печень не в состоянии обеспечить синтез суточных норм желчных кислот (в норме печень синтезирует лишь 0,2–0,6 г желчных кислот в сутки, в то время как за счет ЭГЦ в желчь выделяется 25–30 г желчных кислот в сутки). Следовательно, недостаточность желчных кислот может быть связана:

а) с первичным уменьшением их синтеза (заболевания печени), б) с нарушением ЭГЦ, в) с нарушением механизмов обратной связи, регулирующих их синтез. В норме при уменьшении уровня желчных кислот, участвующих в ЭГЦ, происходит активация их синтеза печенью до достижения нормального уровня. При изучении клинико-нутриционных параллелей установлено, что последствием обширных резекций кишечника является недостаточный синтез вторичных желчных кислот, то есть у таких больных не обеспечивается формирование полноценной энтерогепатической циркуляции и регуляции. Пул кишечной микробиоты оказывается также малоактивным вследствие укорочения кишечной поверхности [21–23]. По этой же причине несостоятельной оказывается и обратная связь, регулирующая синтез желчных кислот, так как структуры, участвующие в гормональной регуляции, также могут оказаться в зоне удаленного отрезка кишечника.

Учитывая приведенные выше сведения, мы провели исследование, в ходе которого пациентам для коррекции нутриционных нарушений в отдаленном перио-

часть декомпенсации



Таблица 2. Эффективность нутриционной коррекции после обширных резекций кишечника в отдаленном периоде у больных с метаболическими нарушениями типа F

Исследуемые параметры	Сроки наблюдения											
	от 1 до 5 лет после операции						свыше 5 лет после операции					
	Традиционная коррекция, сут			Модифицированная программа, сут			Традиционная коррекция, сут			Модифицированная программа, сут		
	1	3	10	1	3	10	1	3	10	1	3	10
Белок плазмы, г/л	49 ± 0,01	51 ± 0,03	59 ± 0,01	49,4 ± 0,1	53 ± 0,02	64 ± 0,04	64 ± 0,03	65 ± 0,01	69 ± 0,05	65 ± 0,02	67 ± 0,06	72 ± 0,03
Альбумин, г/л	28 ± 0,05	28,4 ± 0,01	32 ± 0,02	28 ± 0,03	29,3 ± 0,01	36 ± 0,01	30 ± 0,03	33 ± 0,05	36 ± 0,06	32 ± 0,05	36 ± 0,02	40,1 ± 0,02
Глюкоза плазмы, ммоль/л	6 ± 0,01	6,1 ± 0,02	7,1 ± 0,01	6 ± 0,03	5,9 ± 0,05	5,9 ± 0,03	6,3 ± 0,04	6,6 ± 0,03	6,4 ± 0,04	6,2 ± 0,01	6,3 ± 0,02	6,1 ± 0,01
Холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,03	5,7 ± 0,03	5,9 ± 0,05	6,1 ± 0,01	5,9 ± 0,01	4 ± 0,01	6,3 ± 0,03	6,3 ± 0,01	7 ± 0,05	6 ± 0,04	6 ± 0,04	5,8 ± 0,02
Энергопотребность, ккал/сут на 70 кг массы тела	2350 ± 0,05	2320 ± 0,01	2320 ± 0,03	2400 ± 0,04	2200 ± 0,04	2100 ± 0,02	2400 ± 0,05	2380 ± 0,01	2300 ± 0,04	2400 ± 0,01	2380 ± 0,06	2380 ± 0,07
ИМТ, кг/м ²	16,7 ± 0,02	16,9 ± 0,01	17,8 ± 0,02	16,3 ± 0,02	16,6 ± 0,01	18,1 ± 0,03	17,1 ± 0,04	17,3 ± 0,01	17,9 ± 0,04	17,2 ± 0,07	17,6 ± 0,04	18,4 ± 0,05
Содержание жира в организме, %	13,4 ± 0,03	13,5 ± 0,02	14,7 ± 0,02	14,2 ± 0,03	14,2 ± 0,02	15 ± 0,01	14,9 ± 0,01	15 ± 0,07	15 ± 0,02	15 ± 0,06	16 ± 0,02	18 ± 0,01

де после перенесенной операции резекции кишечника в структуру нутриционной поддержки включали стимуляторы микробиоты (растительный препарат Подорожника семенная кожура (*Plantaginis semenis deliciosa*) по 5 г на прием, то есть по 1 каше 1–2 раза в сутки растворяли и вводили в составе принимаемого рациона) и заместительную коррекцию желчными кислотами (препарат урсодезоксихолевой кислоты Урсосан 250 мг в сутки растворяли в объеме суточного рациона).

Наш опыт применения модифицированной программы коррекции (введение в структуру нутриционной программы растительного препарата на основе подорожника блошиного и Урсосана) в сравнении с традиционной нутриционной коррекцией у пациентов с последствиями обширной резекции кишечника типа F, поступавших в стационар для коррекции нутриционных нарушений спустя

1–5 лет и свыше 5 лет после перенесенной колэктомии, представлен в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, отмечаются следующие преимущества модифицированной схемы: быстрее восстанавливались параметры общего белка, альбумина, наблюдалась тенденция к увеличению массы тела. При этом уровни глюкозы и холестерина оставались в пределах физиологических колебаний. Показательно и сохранение индекса литогенности желчи на близком к норме уровне (0,9–0,93) в течение первых 3 лет наблюдения у пациентов, длительно получавших модифицированную нутриционную коррекцию (наличие сладжа, неоднородности желчи верифицировались также по данным ультразвукового исследования).

Таким образом, при проведении нутриционной коррекции у больных, перенесших обширные резекции кишечника, в за-

висимости от уровня и объема вмешательства выделяются несколько характерных типов клинико-нутриционных (метаболических) нарушений (A–F типы) [10]. В результате развившихся последствий объемных операций на кишечнике нарушаются различные виды обмена, в том числе и обмен желчных кислот, связанный с выпадением функционально значимых отрезков кишечника. При проведении нутриционного лечения у таких больных целесообразно в его структуру вводить корректоры микробиоты и препараты урсодезоксихолевой кислоты (нами применялся препарат Урсосан в стандартных терапевтических дозировках – по 1 капсуле (250 мг) 1 раз в сутки). Такая схема терапии приводит к более полной утилизации липидов и в целом к более быстрому восстановлению нутриционного статуса даже в отдаленном периоде после перенесенной колэктомии. ●



Литература

1. Жерлов Т.К., Баширов С.Р., Рыжов А.И. Хирургическая коррекция постколэктомических нарушений. Новосибирск: Наука, 2004.
2. Jeppesen P.B. The novel use of peptide analogs in short bowel syndrome // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 7. № 3. P. 197–199.
3. Krähenbühl L., Büchler M.W. Pathophysiology, clinical aspects and therapy of short bowel syndrome // *Chirurg.* 1997. Vol. 68. № 6. P. 559–567.
4. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: пер. с нем. А.А. Шепгулина. М.: Гэотар-мед, 2001.
5. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
6. Балтайтис Ю.В. Обширные резекции толстой кишки. Киев: Здоровье, 1990.
7. Schütz T.; Lochs H. Kurzdarmsyndrom // *Der Gastroenterologe.* 2009. Vol. 4. № 1. P. 27–34.
8. Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н. Нутриционная поддержка при последствиях обширных резекций кишечника // Национальное руководство по нутрициологии. 2013. С. 563–584.
9. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка при последствиях обширных резекций различных отделов кишечника // Современная медицинская наука. 2013. № 3. С. 48–68.
10. Нутрициология в гастроэнтерологии: руководство для врачей / под ред. Л.Н. Костюченко. М.: Медицинская книга, 2013.
11. Nightingale J., Woodward J.M.; *Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology.* Guidelines for management of patients with a short bowel // *Gut.* 2006. Vol. 55. Suppl. 4. P. iv1–iv12.
12. Thompson J.S., DiBaise J.K., Iyer K.R. et al. Postoperative short bowel syndrome // *J. Am. Coll. Surg.* 2005. Vol. 201. № 1. P. 85–89.
13. Lobo D.N. Colonic adaptation: a therapeutic target for short-bowel syndrome? // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32. № 8. P. 1840–1842.
14. Gruy-Kapral C., Little K.H., Fordtran J.S. et al. Conjugated bile acid replacement therapy for short-bowel syndrome // *Gastroenterology.* 1999. Vol. 116. № 1. P. 15–21.
15. Лазебник Л.Б., Ли И.А., Дроздов В.Н., Сильвестрова С.Ю. Нарушения микробиоценоза кишечника и метаболизма липидов после гемиколэктомии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 3. С. 32–38.
16. Christl S.U., Scheppach W. Metabolic consequences of total colectomy // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1997. Vol. 222. P. 20–24.
17. Ривкин В.А., Бронштейн А.С., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. М.: Медпрактика, 2001.
18. Caldarini M.I., Pons S., D'Agostino D. et al. Abnormal fecal flora in a patient with short bowel syndrome. An in vitro study on effect of pH on D-lactic acid production // *Dig. Dis. Sci.* 1996. Vol. 41. № 8. P. 1649–1652.
19. Дибиров М.Д., Акоюн В.С., Родионов И.Е. и др. Способ оценки степени тяжести функциональных нарушений печени. Патент на изобретение № 2372852. 2008.
20. Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. М.: ВУНМЦ, 1999.
21. Нутриционная поддержка в гастроэнтерологии / под ред. Л.Н. Костюченко. М.: Бином, 2012.
22. Jiang H.P., Guo Q.F., Zhang H.W., Yuan L., Chen D. Observation of ultrastructure and absorption function of colon mucosa in rats with ultra-short bowel syndrome // *Zhongguo Linchuang Yingyang Zazhi.* 2010. Vol. 18. P. 360–365.
23. Kinross J.M., von Roon A.C., Holmes E. et al. The human gut microbiome: implications for future health care // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008. Vol. 10. № 4. P. 396–403.

Nutritional support after massive bowel resections: new approaches

L.N. Kostyuchenko, O.A. Smirnova, T.N. Kuzmina

Moscow Clinical Applied Research Center of the Moscow City Health Department

Contact person: Lyudmila Nikolayevna Kostyuchenko, aprilbird2@yandex.ru

The authors present their new classification of clinical and nutritional (metabolic) disorders after massive bowel resections taking into consideration the level and extent of resection. To provide nutritional support in patients with post-colectomy short bowel syndrome, microbiota stimulators and bile acid replacement therapy are recommended. Even in patients who had undergone bowel resection 5 years ago or more, adding to nutritional program Plantago psyllium L. herbal preparation and ursodeoxycholic acid (Ursosan) resulted in faster nutritional status improvement compared to standard nutritional support.

Key words: massive bowel resection, nutritional support, pharmacologic nutraceuticals, ursodeoxycholic acid

гастроэнтерология



24–26 марта 2014 года

XIX Конгресс

«Гепатология сегодня»



Открыт прием тезисов и регистрация на конгресс
Подробности на сайте **www.rsls.ru**

Адрес: г. Москва, 1-й Зачатьевский переулок, дом 4
зал «ИнфоПространство»

VI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням

24–26 марта 2014 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - инфекции урогенитального тракта
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции
 - туберкулез
 - сепсис
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Доказательная медицина в оценке терапевтических возможностей используемых схем и методов лечения
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных заболеваний
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Для участия в научной программе конгресса необходимо до 1 февраля 2014 года направить в оргкомитет заявку, заверенную руководителем учреждения и содержащую данные о форме участия, докладчике и названии доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе конгресса.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 2360 руб. (включая НДС) должен быть оплачен до 10 марта 2014 года. Участники конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право

на получение бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

Для членов Национального научного общества инфекционистов регистрационный взнос составляет 1180 руб. (включая НДС).

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 350 руб. (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Маркетинговое Агентство».

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 1 февраля 2014 года через сайт www.congress-infection.ru (правила оформления размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса и тезисов см. на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью бановских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 1 февраля 2014 года прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы объемом не более двух страниц текста (оформление см. www.congress-infection.ru), которое должно содержать информацию об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором) и быть заверено подписью руководителя учреждения.

Авторы принятых работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых, которая пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 24–26 марта 2014 года с 14.00 до 17.00. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 24 марта с 10.00 до 14.00. Присутствие авторов во время постерной сессии обязательно. Подведение итогов конкурса состоится 26 марта 2014 года.

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Усенко Денис Валериевич (научная программа). Тел./факс: (495) 518-4791; 672-1136; e-mail: congress-Infection@pcr.ru
Кушакова Татьяна Евгеньевна (регистрационный взнос, конкурс молодых ученых). Тел.: (965) 205-5779; e-mail: kushakova@nnoi.ru
Князев Дмитрий Игоревич (регистрационный взнос). Тел.: (926) 484-5637; e-mail: knyzev@nnoi.ru
Макарова Татьяна Владимировна (участие компаний в выставке и научной программе). Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru
Карпинская Елена Александровна (тезисы). Тел./факс: (495) 660-6004
Соловьева Татьяна Викторовна (бронирование гостиницы). Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

XVI



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ | 21•23 мая | 2014 • Москва | ТЕРАПИИ

Проводится в соответствии с «Планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2014 год»

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150
(ст. м. ВДНХ)



ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

СЕКРЕТАРИАТ

214019, Россия, г. Смоленск, а/я 5
Тел.: (4812)45 06 02, 45 06 03
Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)

Эл. почта: conference@antibiotic.ru
www.antibiotic.ru/conference

ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®

ПОВЫШАЕТ ГЕМОГЛОБИН

Железа сульфат

Аскорбиновая кислота

Цианокобаламин

Фолиевая кислота



Реклама



- ✓ Самая высокая скорость прироста гемоглобина
- ✓ Эффективное лечение коротким курсом 3–4 недели
- ✓ Сохранение достигнутого уровня гемоглобина в течение месяца после лечения





Альфа Нормикс®

рифаксимин – α

выход из лабиринта кишечных проблем

Альфа Нормикс® – антибиотик с минимальным всасыванием – гарантированно очищает кишечник от патогенной микрофлоры



Действует избирательно в просвете кишечника



Помогает избежать системных побочных эффектов



Обладает активностью против большинства патогенных кишечных бактерий

● Лечение желудочно-кишечных заболеваний, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину – α

- острые желудочно-кишечные инфекции
- диарея путешественника
- синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике
- печеночная энцефалопатия
- симптоматическое неосложненное дивертикулезное заболевание ободочной кишки
- хроническое воспаление кишечника

● Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Способ применения и дозы

- 1 таблетка 3 раза в сутки или
- 2 таблетки 2 раза в сутки или
- 2 таблетки 3 раза в сутки



Краткая информация для медицинских специалистов. Р/У: ЛС-001993. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, каждая содержит: рифаксимин с полимерной структурой альфа - 200 мг. Показания к применению. Лечение желудочно-кишечных заболеваний, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину, например, при острых желудочно-кишечных инфекциях, диарее путешественника, синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии, симптоматическом неосложненном дивертикулезном заболевании ободочной кишки и хроническом воспалении кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Противопоказания. Повышенная чувствительность к рифаксимину или другим рифаксимидам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата Альфа Нормикс. Кишечная непроходимость (в том числе частичная). Локальное или повсеместное повреждение кишечника. Способ применения и дозы. Взрослые и дети старше 12 лет: от 1 таблетки каждые 8 часов до 2 таблеток каждые 8-12 часов (соответствует 600-1200 мг рифаксимина). Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и определяется клиническим состоянием пациентов. При необходимости повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20-40 дней. Общая продолжительность лечения определяется клиническим состоянием пациентов. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приема. Побочное действие. Ниже перечислены побочные эффекты, которые наблюдались в двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Большинство побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, могут быть симптомами заболевания, по поводу которого назначалось лечение в период клинических исследований и о которых сообщается с такой же частотой у пациентов, получающих плацебо. Со стороны сердечно-сосудистой системы: Нечастые: сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления. Со стороны органа зрения: Нечастые: диплопия. Со стороны центральной нервной системы: Частые: головокружение, головная боль. Нечастые: потеря вкуса, гипестезия, мигрень, бессонница, патологические онейды. Со стороны органа зрения: Нечастые: диплопия. Со стороны внутреннего уха: Нечастые: системное головокружение. Со стороны органов дыхания: Нечастые: одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ларингофарингеальной области. Со стороны желудочно-кишечного тракта и печени: Частые: вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, позывы на дефекацию. Нечастые: анорексия, асцит, дислипемия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, «твердый» стул, повышение активности аспартатаминотрансферазы. Со стороны мочевыделительной системы: Нечастые: глюкозурия, полиагурия, полиурия, гематурия. Со стороны системы кожи и подкожно-жировой клетчатки: Нечастые: сыпь, макулояркая сыпь, холодный пот. Со стороны опорно-двигательного аппарата: Нечастые: боль в пояснице, спазм мышц, мышечная слабость, миалгия. Инфекции: Нечастые: кандидоз. Общие симптомы: Частые: лихорадка. Нечастые: астения, боль в грудной клетке, неприятные ощущения в грудной клетке, озноб, усталость, гриппоподобные симптомы, периферические отеки. Со стороны репродуктивной системы: Нечастые: полимекория. При маркетинговом опыте применения рифаксимина наблюдались очень редко диарея, боль в животе, изжога, тошнота, периферические отеки, отеки лица, отек гортани, нейтропения, обморок, реакции гиперчувствительности, агитация, головная боль, ангионевротический отек, пурпура, генерализованный зуд, генитальный зуд, эритема, ладонная эритема, экзантема, аллергический дерматит, эритематозная сыпь, крапивница, кореподобная сыпь. При беременности и лактации препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача. Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата или обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн».

AW-RU-AN-02 (02/14)

реклама