

№ 33'14

научно-практический журнал

**клинической  
медицины**

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ  
И АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

патология печени

хронический панкреатит

воспалительные заболевания кишечника

антибиотикассоциированные  
поражения кишечника

АЛГЬМАНДХ



ПОКАЗАН ВЗРОСЛЫМ ПАЦИЕНТАМ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ С НЕАДЕКВАТНЫМ ОТВЕТОМ НА СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ, ВКЛЮЧАЯ КОРТИКОСТЕРОИДЫ И 6 МЕРКАПТОПУРИН ИЛИ АЗАТИОПРИН, ИЛИ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ИЛИ НАЛИЧИЕМ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ<sup>1</sup>

## РАБОТАЕТ КАЖДЫЙ МЕСЯЦ. ДЕНЬ ЗА ДНЕМ<sup>1,2,а</sup>

Только Симпони вводится подкожно 1 раз в месяц. Стабильно работает день за днем. Доказано PURSUIT.<sup>1,2,а,b</sup>

**СИМПОНИ**<sup>®</sup>  
голимумаб

<sup>а</sup>Основано на результатах исследования PURSUIT Maintenance.

<sup>б</sup>Симпони назначается в дозе 200 мг на 0 неделе, затем 100 мг на 2 неделе и далее по 100 мг каждые 4 недели

**Ссылки:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Симпони<sup>®</sup> ЛП 001686-251213.

2. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis, Gastroenterology. 2014;146:96-109.

**СИМПОНИ**<sup>®</sup> (голимумаб)

Регистрационный номер: ЛП 001686-251213

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу; активный туберкулез или другие тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции; умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III/IV функциональный класс по NYHA); беременность, период кормления грудью; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Очень частые побочные реакции (>10%): инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит). Частые побочные эффекты (>1% – <10%): бактериальные инфекции (такие как флегмона), вирусные инфекции (грипп, герпес), бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции, анемия, аллергические реакции (бронхоспазм, гиперчувствительность, крапивница), появление аутоантител, депрессия, бессонница, головокружение, парестезии, головная боль, артериальная гипертензия, запоры, диспепсические явления, боль в животе, повышение уровня АЛТ и АСТ, алопеция, дерматит, зуд, сыпь, повышение температуры тела, астения, медленное заживление в месте инъекции, дискомфорт в области груди.

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Симпони<sup>®</sup> не следует назначать пациентам с клинически значимыми активными инфекциями. До начала терапии Симпони<sup>®</sup> пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе злокачественные опухоли, пациентам со злокачественными новообразованиями, у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (класс I/II по NYHA).

Перед назначением Симпони<sup>®</sup> (голимумаба) необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»  
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94  
www.merck.com  
GAST-1126635-0000, 07.2014

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.

№ 33'2014

# Альманах клинической медицины

Almanac of Clinical Medicine

<b>ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР</b> Ф.Н. Палеев	<b>EDITOR-IN-CHIEF</b> F.N. Paleev
<b>Заместитель главного редактора</b> А.В. Молочков	<b>Deputy chief editor</b> A.V. Molochkov
<b>Ответственный редактор</b> О.А. Парпара	<b>Editorial Manager</b> O.A. Parpara
<b>РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ</b> Б.В. Агафонов А.П. Калинин В.И. Краснопольский Е.Е. Круглов Н.Е. Кушлинский Г.А. Оноприенко Н.Р. Палеев У. Райниш С. де Херт В.Н. Шабалин Н.М. Шахова	<b>EDITORIAL COUNCIL</b> B.V. Agafonov A.P. Kalinin V.I. Krasnopolsky E.E. Kruglov N.E. Kushlinsky G.A. Onoprienko N.R. Paleev W. Reinisch S. De Hert V.N. Shabalin N.M. Shakhova
<b>РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ</b> П.В. Астахов Е.А. Белоусова А.В. Ватазин М.В. Вишнякова В.П. Волошин М.Ю. Герасименко А.В. Древал В.И. Егоров С.В. Котов Д.А. Куликов В.С. Мазурин А.М. Овезов Д.А. Рогаткин М.В. Руденко А.А. Рябцева Н.И. Урсова С.И. Федорова С.Н. Шатохина	<b>EDITORIAL BOARD</b> P.V. Astakhov E.A. Belousova A.V. Vatazin M.V. Vishnyakova V.P. Voloshin M.Yu. Gerasimenko A.V. Dreval V.I. Egorov S.V. Kotov D.A. Kulikov V.S. Mazurin A.M. Ovezov D.A. Rogatkin M.V. Rudenko A.A. Ryabtseva N.I. Ursova S.I. Fedorova S.N. Shatochina



Подписной индекс 81988  
«Газеты. Журналы» ОАО Агентства «Роспечать»  
Учредитель – ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2  
E-mail: pio@monikiweb.ru  
www.monikiweb.ru

ISBN 978-5-98511-250-4  
ISBN 5-9900012-1-5

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет.

При частичном или полном использовании материалов ссылки  
на журнал «Альманах клинической медицины» обязательны.  
С 2001 г. журнал включен в «Перечень ведущих рецензируемых  
научных журналов и изданий» ВАК.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРЫ, ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Щукина О.Б. Факторы прогноза болезни Крона.....	3
Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Краткие положения национальных рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (2014) .....	15

### ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Бакулин И.Г., Варламичева А.А. Гепаторенальный синдром: практические рекомендации по диагностике и лечению.....	23
Богомолов П.О., Мацевич М.В., Коблов С.В., Петраченко М.Ю., Кокина К.Ю. Противовирусная терапия у больных циррозом печени .....	32
Белоусова Е.А. Антибиотикассоциированная диарея и антибиотикассоциированные колиты.....	39
Урсова Н.И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема .....	47

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крапивная О.В., Алексеенко С.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника с запором: клинические особенности и оценка эффективности терапии лактулозой и итоприда гидрохлоридом .....	57
Белякова С.В., Белоусова Е.А. Приверженность к лечению больных хроническим панкреатитом в Московской области .....	64
Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макаrchук П.А., Русанова Е.В., Великанов Е.В. Частота выявления инфекции <i>Clostridium difficile</i> в больничных условиях.....	71
Филижанко В.Н., Лобаков А.И., Сидоренко А.Б. Способ реконструктивно-восстановительной операции на внепеченочных желчных протоках с формированием доступа для малоинвазивных вмешательств .....	77

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Николаева Н.Н., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В., Байкова О.А., Топольская Н.В. Клинический случай трудной диагностики болезни Крона.....	81
---	----

## ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА БОЛЕЗНИ КРОНА

**Щукина О.Б.**

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Минздрава России (ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,  
Российская Федерация

В обзоре литературы рассмотрен ряд демографических, клинических, лабораторных, генетических, иммуногистохимических, эндоскопических, гистологических и визуализирующих признаков, которые могут быть полезными в клинической практике в качестве предикторов болезни Крона.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, факторы прогноза.

### PROGNOSTIC FACTORS IN CROHN'S DISEASE

**Shchukina O.B.**

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015,  
Russian Federation

The paper contains a review of the literature data concerning the demographic, clinical, laboratory, genetic, immunohistochemical, endoscopic, and imaging features with a potential role of prognostic factors for clinical management of patients with Crohn's disease.

**Key words:** Crohn's disease, prognostic factors.

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) – многофакторное гетерогенное заболевание с прогрессирующим течением, характеризующееся хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. За десятилетний период наблюдения стриктурирующие или пенетрирующие осложнения развиваются у каждого второго пациента с БК, а частота рецидивирования достигает 90% [2].

С появлением терапии, способной приостановить прогрессирование БК, оценка прогноза на ранней стадии приобретает большое значение для разработки плана лечения с учетом степени тяжести заболевания [3, 4, 5, 6, 7, 8]. В проведенных исследованиях предложено множество определений неблагоприятного (прогрессирующего) или тяжелого (инвалидизирующего, осложненного) течения БК, сформулированных на основании особенностей развития болезни в процессе определенного периода наблюдения. При этом оценивалось изменение фенотипа БК, то есть переход воспалительной формы заболевания в стриктурирующую или пенетрирующую форму с развитием соответствующих этим формам осложнений, которые могут способствовать не-

обратимому повреждению ЖКТ. Определялась также потребность в госпитализации, в хирургическом лечении, учитывались отсутствие ответа на терапию, непрерывное или часто рецидивирующее течение, наличие тяжелых внекишечных проявлений, развитие стероидозависимости или стероидорезистентности, необходимость раннего назначения стероидов и иммуносупрессоров, низкое качество жизни и др.

### ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ И ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ КРОНА

В нескольких источниках литературы содержатся данные, свидетельствующие о наличии связи между гендерными различиями и исходами БК. N. Gupta и соавт. показали повышенный риск хирургических вмешательств у больных БК женского пола в педиатрической практике [9], в то время как в двух других исследованиях фактором риска хирургического лечения [10, 11] и повторного оперативного вмешательства по поводу БК был мужской пол [10]. В ретроспективном популяционном исследовании, в котором приняли участие 1936 па-

циентов с БК, женский пол являлся фактором риска развития послеоперационного рецидива [12]. Однако согласно недавно опубликованным результатам проспективного исследования, охватившего длительное наблюдение 736 пациентов с БК, фактором прогрессирования фенотипа БК с развитием стриктурирующих и пенетрирующих осложнений оказался мужской пол ( $p < 0,001$ ) [8].

### **ВОЗРАСТ НА МОМЕНТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА**

В двух проспективных исследованиях больных с БК возраст менее 40 лет был назван независимым фактором риска повышения потребности в последующем оперативном вмешательстве [2, 13]. В исследовании L. Beaugerie и соавт. этот возраст авторы сочли независимым фактором риска тяжелого течения БК в последующие 5 лет наблюдения [14]. Протективная прогностическая роль возраста 40 лет и более относительно потребности в оперативном лечении и частоты клинического рецидивирования была продемонстрирована в исследовании F.L. Wolters и соавт. [15]. Однако в ретроспективном популяционном исследовании, включившем 1936 пациентов с БК, авторы связали возраст от 45 до 59 лет с более высоким риском хирургического вмешательства [12]. С результатами этого исследования согласуются данные K.M. Tarrant и соавт., согласно которым, больные БК пожилого возраста на момент установления диагноза скорее всего уже имеют стриктуры [16].

### **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

P. Munkholm и соавт. в своем исследовании выявили корреляцию частоты рецидивирования БК в первый год с момента установления диагноза и в течение последующих двух лет с таковой в течение следующих пяти лет ( $p = 0,00001$ ) [17]. В свою очередь, авторы двух более поздних исследований связали частоту рецидивирования с развитием пенетрирующих осложнений ( $p = 0,0001$ ) [18] или прогрессированием воспалительной формы БК до пенетрирующей и стриктурирующей формы заболевания [19].

### **ФЕНОТИП ПРИ ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА КАК ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА**

#### **Локализация болезни**

Несмотря на то что в исследовании E. Louis и соавт. локализация БК оставалась устойчивым признаком на протяжении длительного периода наблюдения, именно этот фактор является лучшим предиктором, связанным с формой (фенотипом) заболевания: вовлечение подвздошной кишки чаще приводит к формированию стриктурирующей формы БК, а ободочной кишки – пенетрирующей ( $p < 0,05$ ) [20]. В другом исследовании этих же авторов показана прогностическая роль подвздошной локализации БК в формировании стриктурирующей формы заболевания ( $p = 0,0009$ ) [18]. В многолетнем популяционном исследовании выявлено, что локализация БК в тонкой кишке и стриктурирующая форма болезни на момент установления диагноза служат отрицательными прогностическими факторами для хирургического лечения [13]. Независимыми предикторами прогрессирования фенотипа БК от воспалительной до стриктурирующей и/или пенетрирующей формы в исследовании P.L. Lakatos и соавт. были признаны тонкокишечная локализация болезни ( $p = 0,001$ ) и наличие перианальных поражений ( $p < 0,001$ ) [19].

Вовлечение верхнего отдела ЖКТ сопряжено с более частым развитием стриктурирующей и пенетрирующей форм БК ( $p < 0,0001$ ), потребностью в дополнительной госпитализации ( $p < 0,0001$ ), большей частотой хирургических вмешательств ( $p < 0,0001$ ) [21]. По данным F. Magro и соавт., вовлечение верхнего отдела ЖКТ, а также использование стероидов связаны с ранним прогрессированием БК от воспалительного фенотипа до стриктурирующего или пенетрирующего ( $p < 0,001$ ) [8].

G. Hellers и соавт. обнаружили, что неблагоприятным прогностическим признаком проведения колопроктэктомии являлось сочетание поражения БК прямой кишки с перианальными свищами [22]. Наличие перианальной БК и потребность в стероидах при установлении диагноза были независимыми факторами риска последующего инвалидизирующего течения заболевания, которое, по определению авторов, подразумевало любой из следующих

**Щукина Оксана Борисовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.  
*Для корреспонденции:* Щукина Оксана Борисовна – 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Тел.: +7 (812) 235 10 93.  
E-mail: burmao@gmail.com

**Shchukina Oksana Borisovna** – PhD, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Nutrition, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

**Correspondence to:** Shchukina Oksana Borisovna – 41 Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 235 10 93.  
E-mail: burmao@gmail.com



признаков: два или более курса стероидов в год, госпитализацию, прием иммуносупрессоров, хирургическое лечение, формирование стероидозависимости, наличие постоянных симптомов (более 12 месяцев) [14]. В ретроспективном исследовании, включавшем 361 больного БК, независимыми прогностическими факторами тяжелого течения заболевания с развитием клинически значимого необратимого повреждения кишечника были названы наличие перианальных поражений, подвздошно-толстокишечная локализация, стриктурирующая форма заболевания, уменьшение массы тела более чем на 5 кг и потребность в приеме стероидов при постановке диагноза [23]. Наличие перианальной болезни на момент постановки диагноза было связано с переходом к более тяжелым формам БК, в том числе к стриктурирующей [16, 19].

Значение фенотипических признаков БК на момент постановки диагноза в качестве предикторов частоты клинического обострения и потребности в хирургическом лечении показано в многоцентровом исследовании, куда вошли 358 больных БК, находившихся под наблюдением в течение 10 лет [15]. У пациентов с поражением верхнего отдела ЖКТ на момент постановки диагноза был повышенный риск возникновения клинического рецидива, тогда как язвенный колит имел протективное значение для хирургического вмешательства (резекции). Защитную роль локализации БК в толстой кишке в отношении раннего хирургического вмешательства (в течение 3 лет после установления диагноза) показали В.Е. Sands и соавт. в проспективном исследовании, включавшем 345 пациентов. В этой же работе факторами риска, связанными с ранней операцией, были поражение тонкой кишки и потребность в стероидах в течение первых 6 месяцев заболевания [24]. В ретроспективном популяционном исследовании с участием 1936 пациентов с БК риск хирургического вмешательства и послеоперационного рецидивирования был выше при вовлечении любого сегмента тонкой кишки и наличии перианальных свищей на момент постановки диагноза [12]. Результаты недавнего исследования показали, что пациенты с локализацией БК в тощей кишке имеют значительно более высокий риск развития стриктурирующей формы болезни [25]. Указание на аппендэктомия в анамнезе было связано с развитием стриктурирующей формы БК [26].

### Курение и прогноз болезни Крона

Согласно данным метаанализа девяти исследований, курение вдвое повышает риск развития БК [27]. Многофакторный анализ результатов исследования, включившего 3000 пациентов с БК, показал,

что у некурящих был меньший временной интервал активной болезни по сравнению с умеренными (1-10 сигарет в день) и заядлыми (более 10 сигарет в день) курильщиками (33% против 38 и 41 соответственно;  $p < 0,0001$ ) [28].

При сравнении фенотипа заболевания у 311 больных БК с длительностью установленного диагноза менее 8 лет было выявлено независимое влияние курения на вероятность развития воспалительной формы заболевания (снижение на 91%), то есть на прогрессирование БК до стриктурирующей или пенетрирующей формы [29].

У курильщиков с БК – по сравнению с некурящими – определялись более высокие риски развития тяжелого течения заболевания (в том числе его стриктурирующей и пенетрирующей форм) и потребности в хирургическом вмешательстве [18]. В проспективном исследовании, включавшем 345 пациентов с БК, курение также было фактором риска раннего хирургического вмешательства [24].

Недавно опубликованные результаты когортного исследования, куда вошли 3224 пациента с БК, свидетельствуют о том, что у курильщиков реже наблюдается БК толстой кишки, чем у некурящих (7,9% против 10,9;  $p < 0,05$ ), но более вероятно перианальная БК (29,5% против 26,2;  $p < 0,05$ ) [30]. Данные этого исследования также показали, что у курильщиков чаще, чем у некурящих больных БК, встречается стриктурирующая форма болезни (22,5 и 19,3% соответственно,  $p < 0,05$ ). Негативная роль курения как фактора риска прогрессирования заболевания от воспалительной до стриктурирующей или пенетрирующей формы была также показана в исследовании I.C. Lawrance и соавт. [31]. Ретроспективное исследование, включавшее 506 больных БК, обнаружило, что у курильщиков по сравнению с некурящими отношение шансов (ОШ) прогрессирования воспалительной формы заболевания в стриктурирующую или пенетрирующую форму БК было 2,02 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,3-3,16) [32].

В некоторых исследованиях, в ходе которых изучали зависимость локализации БК от курения, была показана положительная корреляция курения с локализацией болезни в подвздошной кишке [33, 34], в других была продемонстрирована отрицательная корреляция курения и БК толстой кишки [30, 34, 35], а ряд исследований вообще не показал никакой связи между курением и локализацией заболевания [36, 37, 38]. Авторы систематического обзора по данной теме предположили, что одним из возможных объяснений этому является отсутствие единообразия в определении статуса курения [39]. Они предложили использовать следующие термины: «курильщик в настоящее

время», «бывший курильщик» и «никогда не куривший».

Интересны результаты исследований, показавших влияние курения на потребность в хирургическом вмешательстве у пациентов с БК. Десятилетнее наблюдение, включавшее 174 пациента с БК, показало, что у курильщиков был увеличенный на 29% риск оперативного вмешательства по сравнению с некурящими, особенно выраженный у женщин: ОШ=4,2; 95% ДИ 2,0-4,2 (у мужчин ОШ=1,5; 95% ДИ 0,8-6,0) [40]. В исследовании с участием 182 пациентов, перенесших операцию по поводу БК, курение было независимым фактором риска развития клинического, эндоскопического и хирургического послеоперационных рецидивов (коэффициент риска (КР) 2,0; 95% ДИ 1,2-2,3) [41].

При ретроспективном анализе эндоскопической баллонной дилатации стриктур кишечника, связанных с БК, обнаружено, что курильщики чаще требуют последующего хирургического лечения, чем некурящие: КР 2,5 (95% ДИ 1,14-5,50) [42].

Была продемонстрирована роль курения при ответе на медикаментозную терапию больных БК. Анализ клинических результатов одного из исследований показал, что ответ на эпизодическое применение инфликсимаба был у 73% некурящих и лишь у 22% курильщиков ( $p < 0,001$ ) [43]. Вместе с тем курение не изменило клинический исход у пациентов со свищевой формой БК. Согласно результатам проспективного исследования, проведенного у 74 пациентов с БК, получивших одну инфузию инфликсимаба, ответ на терапию у курильщиков был значительно реже, чем у некурящих (ОШ=0,22; 95% ДИ 0,08-0,41), длительность ответа была значительно больше у некурящих больных БК ( $p = 0,003$ ) [44]. Опрос 1170 пациентов с БК в Испании обнаружил, что курение было независимым предиктором потребности в иммуносупрессорах и биологической терапии для поддержания ремиссии [30].

В связи с отрицательным влиянием курения на развитие заболевания, его прогрессирование и потребность в хирургическом и медикаментозном лечении, отказ от курения представляется полезным для пациентов с БК. В одном из исследований 474 пациента с БК, выкуривавшие более двух сигарет в день, согласились бросить курить, при этом им была оказана поддержка в виде консультативной помощи и никотинзаместительной терапии [45]. На протяжении двух лет наблюдения данные 59 пациентов (12%), отказавшихся от курения в течение по крайней мере одного года (само сообщение об абстиненции подтверждалось анализом котинина в моче), сравнивали с данными того же числа некурящих и курящих

больных БК. Риск обострения болезни, использования стероидов и иммуносупрессоров у тех пациентов, которые прекратили курить, был ниже, чем у тех, кто продолжал курить ( $p < 0,001$  для всех трех групп), причем какая-либо разница между бывшими курильщиками и некурящими отсутствовала [45].

Статус курения положительно коррелировал с послеоперационным рецидивом БК, тогда как отказ от курения имел протективный эффект в отношении потребности в повторной операции (КР 0,45;  $p = 0,018$ ) [46]. Наконец, в недавно опубликованном исследовании было показано, что курение служило независимым фактором риска развития БК и способствовало развитию более тяжелого, рефрактерного течения болезни [47].

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ И ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ КРОНА

### С-реактивный белок

Во многих исследованиях С-реактивный белок (СРБ) рассматривается в основном в целях диагностики БК и контроля активности заболевания, а также для прогноза рецидива или ответа на терапию [48, 49, 50].

В исследовании Y. Consigny и соавт. с целью верификации прогностической роли биологических маркеров воспаления каждые 6 недель оценивался уровень лабораторных параметров у пациентов с индуцированной клинической ремиссией БК [51]. Рецидив возник у 38 из 71 пациента, при этом с помощью многофакторного анализа были выбраны два маркера, прогнозирувавшие рецидив: уровень СРБ более 20 мг/л и скорость оседания эритроцитов более 15 мм/ч. Была получена бинарная биологическая прогностическая оценка: негативная – когда оба показателя были ниже этих пределов, и позитивная – когда они были выше. При позитивной прогностической оценке наблюдался высокий риск возникновения краткосрочного рецидива (ОШ=8,0; 95% ДИ 2,8-22,9) с чувствительностью 89% и специфичностью 43%. Авторы сделали вывод о том, что такая оценка простых лабораторных показателей может помочь в прогнозе ремиссии у больного БК в течение ближайшего периода времени [51].

Прогностическая ценность уровня СРБ для исхода БК была продемонстрирована в популяционном исследовании, которое включало 200 больных БК [52]. Различия в уровнях СРБ в зависимости от фенотипа БК на момент постановки диагноза отсутствовали. Однако значимая связь между уровнем СРБ в дебюте БК и риском возникновения потребности в операции была обнаружена у больных



с терминальным илеитом, и риск в этой подгруппе возрастал при уровне СРБ выше 53 мг/л (ОШ=6,0; 95% ДИ 1,1-31,9;  $p=0,03$ ). На основании этих данных авторы пришли к следующему заключению: СРБ является предиктором хирургического вмешательства у больных БК.

### Сывороточные маркеры

В исследовании W. Reinisch и соавт. помимо оценки клинической значимости уровня интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке 136 больных БК изучалась его роль в прогнозировании рецидива заболевания. Было установлено, что уровень IL-6 является клинически значимым параметром для БК, который коррелирует с воспалительной активностью и служит предиктором клинического рецидива на 9-й неделе после индуцированной стероидами ремиссии [53].

Попытка оценить прогностическую роль уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) в риске рецидивирования БК проводилась у 58 больных с установленным диагнозом. Уровень sIL-2R в сыворотке коррелировал с клинической активностью, дополняя другие воспалительные маркеры в прогнозировании рецидива заболевания. Авторы пришли к выводу: sIL-2R может быть использован в мониторинге БК и особенно в прогнозировании ее рецидива [54].

В ходе недавнего ретроспективного исследования, проведенного у 119 больных БК с целью выявления суррогатных маркеров в качестве предикторов заживления слизистой оболочки, изучены 35 биомаркеров сыворотки [55]. С помощью множественного логистического регрессионного анализа установлено, что предикторами заживления слизистой оболочки выступали возраст ( $p=0,010$ ), фактор роста гепатоцитов (HGF) ( $p=0,001$ ), бета-целлюлин (BTC) ( $p=0,003$ ), TNF-(фактор некроза опухоли) подобный слабый индуктор апоптоза (TWEAK) ( $p=0,014$ ) и молекула адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) ( $p=0,012$ ). Был разработан общий балл прогнозирования путем объединения этих пяти прогностических факторов: возраст менее 29,5 года, HGF<11,42 пг/мл, BTC>11,44 пг/мл, TWEAK>20,62 пг/мл и VCAM<4200 мкг/мл. На основании кумулятивного прогностического балла, который характеризовался четырьмя сывороточными маркерами и одним клиническим параметром, удавалось значительно повысить степень прогнозирования процесса заживления слизистой оболочки ( $p<0,001$ ) [55].

### Серологические маркеры

Поиск серологических маркеров при воспалительных заболеваниях кишечника привел к открытию специфических антител. Наиболее из-

вестные из них – перинуклеарные антитела к нейтрофилам (anti-pANCA), которые выявляются у больных с язвенным колитом или БК, имеющей фенотип, подобный язвенному колиту, и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (anti-ASCA), что характерно в основном для БК [56, 57]. Позже были идентифицированы три других серологических маркера, связанные с иммунным ответом на бактерии. Это антитела к порину С наружной мембраны *Escherichia coli* (anti-OmpC), к компонентам *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2) и к бактериальному флагеллину cBir1 (anti-cBir1) [58]. Многие исследования проводились с целью оценки прогностической роли этих серологических маркеров при БК. Обнаружено, что реактивность anti-ASCA, anti-OmpC, anti-I2 и anti-cBir1 была связана с ранним началом БК, стриктурирующей или пенетрирующей формой заболевания и потребностью в ранней операции по поводу БК тонкой кишки [59, 60, 61]. Эти данные согласуются с результатами исследований, которые показали связь некоторых серологических маркеров со стриктурирующей формой БК и более высокой потребностью в хирургическом лечении [62, 63].

При наблюдении 139 детей, больных БК, оказалось, что положительный статус anti-ASCA в начале заболевания был связан с более ранним развитием осложнений, рецидивирующим течением и потребностью в оперативном лечении [64]. Было также показано, что вероятность развития стриктурирующей и пенетрирующей форм БК была самой высокой при наличии всех четырех сывороточных маркеров – anti-ASCA, anti-OmpC, anti-I2 и anti-cBir1 ( $p=0,03$ ) [65]. При этом присутствие anti-pANCA было сопряжено с менее тяжелым течением БК, фенотипом, напоминающим язвенный колит, и отрицательно коррелировало с развитием осложненной тонкой кишки [59, 66].

Чтобы уточнить взаимосвязь антител ASCA с фенотипом БК и риском возникновения потребности в хирургическом лечении, три независимых эксперта провели метаанализ 10 когортных исследований, в которые совокупно вошли 2365 пациентов, и 14 исследований «случай-контроль», объединивших в общей сложности 1887 пациентов. Оказалось, что ASCA-положительный статус являлся фактором риска для начала БК в раннем возрасте, вовлечения подвздошной кишки, развития осложненной формы болезни, перианальной БК и потребности в хирургическом лечении [67].

Таким образом, результаты исследований серологических предикторов тяжести БК показывают, что пациенты с более сильным иммунным ответом к антимикробным пептидам склонны к развитию ранних осложнений БК [68].

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

До применения метода полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS) влияние генетических факторов на течение БК изучалось путем сравнения семейных и спорадических случаев заболевания. Выяснили, что отягощенный семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника увеличивает риск повышения восприимчивости к БК, тем не менее связи между тяжестью заболевания и семейным анамнезом найдено не было [69].

Поскольку вариабельность генов с течением времени не меняется, идея идентификации генетических вариантов, которые могли бы предсказать прогноз БК, оставалась весьма привлекательной. Однако, несмотря на растущее число выявленных локусов предрасположенности к БК [70], лишь очень немногие варианты были статистически значимо сопряжены с исходом болезни и ее прогнозом [71]. Установлена связь гена NOD2/CARD15 с предрасположенностью к БК. Кроме того, было показано, что наличие его полиморфных аллелей (Arg702Trp, Gly908Arg и Leu1007insC) ассоциируется с агрессивным течением заболевания, то есть более высоким риском развития стриктур кишечника [72, 73, 74], а также ранним возникновением потребности в первой операции по поводу БК [74] и сокращением послеоперационного периода клинической ремиссии [75].

В исследовании, включавшем 1656 пациентов с БК, ее более тяжелое течение, определяемое молодым возрастом начала заболевания и более высокой потребностью в хирургических вмешательствах, коррелировало также с увеличением числа вариантов генов NOD2, IBD5, DLG5, ATG16L1, IL23R [76].

Результаты многих исследований стали доказательством того, что основные варианты CARD15/NOD2 тесно связаны с подвздошной локализацией болезни [77, 78, 79, 80, 81, 82]. Повышение риска развития стриктурирующей формы БК при наличии хотя бы одной полиморфной аллели гена NOD2/CARD15 было продемонстрировано в метаанализе 42 исследований (ОШ=1,94; 95% ДИ 1,61-2,34) [83]. Но ассоциация гена NOD2/CARD15 со стриктурирующей формой заболевания наблюдалась не во всех работах [18]. Тем не менее недавно опубликованные результаты многоцентрового европейского ретроспективного исследования показали: ген NOD2/CARD15 является наиболее значимым прогностическим фактором подвздошной локализации, стенозирующей и пенетрирующей формы БК [71]. В этом же исследовании было обнаружено, что мутация гена янус-киназы 2 (JAK2) выступает в качестве пре-

диктора вовлечения подвздошной кишки и стенозирующей формы БК. Результаты исследования M. Prager и соавт. продемонстрировали повышение эпителиальной проницаемости кишечника у пациентов с замещением А>С в rs10758669 гена JAK2 [84]. Авторы предположили, что влияние полиморфизма на прогрессирование формы БК может быть связано с изменениями барьерной функции кишечника, таким образом объяснив роль гена JAK2 в патогенезе заболевания.

В ходе многоцентрового европейского исследования, в котором изучалась роль генов в развитии определенного фенотипа заболевания, проводилось не менее чем десятилетнее наблюдение 1528 больных БК. Отмечено, что с подвздошной локализацией БК связана вариабельность двух генов – NOD2 ( $p=0,000036$ ) и JAK2 ( $p=0,031$ ), тогда как со стриктурирующим фенотипом БК ( $p=0,00015$ ) и риском резекции кишки ( $p=0,00021$ ) – только NOD2 [85].

При исследовании 66 пациентов с илеоцекальной локализацией БК потребность в хирургическом вмешательстве статистически значимо коррелировала с наличием однонуклеотидного полиморфизма rs4958847 в гене IRGM. Выявлена также отрицательная ассоциация между вариабельностью S602I гена TLR1 и поражением подвздошной кишки [86].

Интересно, что вариабельность гена NOD2/CARD15 была сопряжена не только с ранней резекцией кишечника, но и с необходимостью последующих хирургических вмешательств по поводу БК [74].

Чтобы идентифицировать генетические варианты, связанные с риском повторной операции, проведено исследование, включившее 194 пациента, которым выполнена по крайней мере одна резекция [46]. Клиническими предикторами повторной операции были стриктурирующая (КР 4,18;  $p=0,022$ ) и пенетрирующая (КР 3,97;  $p=0,024$ ) формы БК. Гомозиготность SMAD3 для аллели риска была независимо связана с повышенным риском повторной операции (КР 4,04;  $p=0,001$ ) и более коротким временным интервалом до нее. В этом исследовании ген NOD2 не ассоциировался с повышенным риском возникновения хирургического рецидива [46].

Считается, что молекулы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов играют ключевую роль в аномальном фиброгенезе, который у больных БК лежит в основе развития стриктур кишечника. Аллельный состав исследованных однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в генах, кодирующих матриксную металлопротеиназу-3 (MMP-3) и тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), влияет на предрасположенность к БК и ее фенотип, то есть локализацию поражения

и свищевую или стриктурирующую форму заболевания. В частности, существует связь между генотипом 5T5T гена MMP-3-1613 и риском развития стриктур при БК, однако данный вариант играет протективную роль в отношении вовлечения толстой кишки [87]. Установлено также наличие ассоциации между вариантом +372 T/C гена TIMP-1 и подверженностью БК, но вне зависимости от фенотипа заболевания [87]. В работе F. Rieder и соавт. была показана связь некоторых матриксных протеиназ и их ингибиторов со стриктурирующей формой БК [88].

В когорте из 875 пациентов с БК гомозиготность rs1363670 G-аллели гена, кодирующего гипотетический белок возле гена IL12B, была независимо связана со стриктурирующей формой заболевания ( $p=0,007$ ), при этом наблюдался более короткий временной интервал формирования стриктуры ( $p=0,01$ ), особенно у больных с вовлечением подвздошной кишки ( $p=0,0002$ ). Пациенты мужского пола с хотя бы одной rs12704036 T-аллелью в гене desert имели самое короткое время до формирования неперипанального свища ( $p<0,0001$ ). Наличие C-аллели гена CDKAL1 однонуклеотидного полиморфизма rs6908425 и отсутствие мутаций гена NOD2 были независимо связаны с развитием перипанальных свищей ( $p=0,004$ ), особенно при вовлеченности толстой кишки и активном курении [89]. Проведенный недавно метаанализ показал, что наличие двух мутаций гена NOD2 служит предиктором осложненного течения заболевания высокой степени значимости, в то время как роль одной мутации является слабой [90].

Таким образом, полиморфизм генов, ассоциированных с БК, имеет большое значение в прогрессировании заболевания и его определение может быть полезным для выявления пациентов, нуждающихся в раннем начале агрессивного лечения.

Некоторые исследователи пытались выявить связь вариабельности генов с ответом на медикаментозную терапию. Полиморфизм генов множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), TNF и фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF) был связан с рефрактерностью или, наоборот, чувствительностью к терапии стероидами у больных БК и язвенным колитом [91, 92, 93]. Эффективность инфликсимаба отчасти объясняется индукцией апоптоза в активированных T-лимфоцитах. Были обнаружены полиморфизмы в генах апоптоза, прогнозирующие ответ на терапию инфликсимабом при воспалительной и свищевой форме БК [94].

Следует отметить, что из-за большой роли факторов внешней среды в патогенезе заболева-

ния генетические маркеры, вероятно, никогда не смогут полностью предсказать течение БК и развитие осложнений. Но в целях создания соответствующей многокомпонентной прогностической методики они должны быть соотнесены с другими признаками – например, с клиническими данными [68].

### **ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ**

Результаты многих исследований демонстрируют корреляцию между заживлением слизистой оболочки и лучшими исходами БК: снижением частоты обострений, сокращением потребности в госпитализации и хирургическом вмешательстве [95, 96, 97, 98, 99, 100]. Соответственно, сохранение тяжелых эндоскопических поражений слизистой оболочки толстой кишки являлось независимым прогностическим фактором более агрессивного течения заболевания с увеличенной потребностью в колэктомии [101].

### **ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ**

С целью поиска прогностических признаков потребности в раннем хирургическом вмешательстве проведено шестилетнее наблюдение 201 больного с вновь установленным диагнозом БК [102]. Более высокая степень тяжести заболевания по данным микроскопического исследования ассоциировалась с более коротким временем до проведения хирургической резекции ( $p=0,031$ ).

Патогномоничным гистологическим признаком БК является присутствие неказеозных гранулем в биопсийном или операционном материале. Их прогностическая роль была продемонстрирована в исследовании, включавшем 307 пациентов с БК [103]. Гранулемы были обнаружены в 27% случаев у пациентов более молодого возраста на момент постановки диагноза (средний возраст – 19 лет против 27,  $p<0,0001$ ) и имеющих больший риск возникновения потребности в хирургическом лечении (55,3% против 34,8;  $p=0,002$ ).

### **РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗЕ БОЛЕЗНИ КРОНА**

Проведено несколько исследований с целью идентифицировать раннее развитие фиброза кишечника с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Было показано, что такие МРТ-признаки, как утолщение стенки кишечника и повышение интенсивности (усиление контрастности) сигнала кишечной стенки обладают большой точностью при оценке тяжести заболевания [104, 105, 106]. Кроме того, МРТ-признаки заметно-



го утолщения стенки кишки без контрастного усиления имеют отрицательную ассоциацию с ответом пациента на медикаментозную терапию и положительную – с наличием невоспалительного фиброза [107]. Сужение просвета кишечника и престенотическая дилатация свидетельствуют о хроническом процессе и сопряжены с меньшей частотой ответа пациентов с БК на медикаментозную терапию и большей потребностью в хирургическом лечении [106]. Однако все вышеперечисленные признаки скорее можно отнести не к прогнозирующим стриктурирующую форму БК, а к диагностическим, так как они позволяют идентифицировать стриктуру на более ранней стадии заболевания, чем клинические симптомы.

#### Литература

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115(1):182-205.
2. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430-8.
3. Rieder F, Lawrance IC, Leite A, Sans M. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):2000-7.
4. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4):862-9.
5. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(7):872-9.
6. Papay P, Reinisch W, Ho E, Gratzner C, Lissner D, Herkner H, Riss S, Dejaco C, Miehsler W, Vogelsang H, Novacek G. The impact of thiopurines on the risk of surgical recurrence in patients with Crohn's disease after first intestinal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1158-64.
7. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, Huang B, Lomax KG, Pollack PF. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):213-21.
8. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Andrade P, Santos-Antunes J, Lopes S, Camila-Dias C, Macedo G. Is it possible to change phenotype progression in Crohn's disease in the era of immunomodulators? Predictive factors of phenotype progression. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):1026-36.
9. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, Ferry GD, Smith T, Abramson O, Gold BD, Heyman MB. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1069-77.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время требуется проведение проспективных исследований для изучения возможностей использования комбинаций прогнозирующих факторов. Это поможет обеспечить врачей помощью в прогнозировании течения БК. В то же время мы по-прежнему полагаемся на собственный клинический опыт, используя знания о клинических и эндоскопических особенностях заболевания, результаты методов визуализации и определения лабораторных биомаркеров, чтобы своевременно принять рациональные клинические решения, которые, насколько это возможно, направлены на изменение течения заболевания и замедление его прогрессирования.

10. Wang JP, Huang MX, Yin L, Qian Q, Lan P, Wang T, He XS. Risk factors of operation and reoperation in patients with Crohn disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2007;10(3):208-11.
11. Mazor Y, Maza I, Kaufman E, Ben-Horin S, Karban A, Chowers Y, Eliakim R. Prediction of disease complication occurrence in Crohn's disease using phenotype and genotype parameters at diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):592-7.
12. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000;231(1):38-45.
13. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, Van Deursen C, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, Stockbrügger RW. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):371-83.
14. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650-6.
15. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, Langholz E, Politi P, Qasim A, Koutroubakis I, Sianos E, Vermeire S, Freitas J, van Zeijl G, Hoie O, Bernklev T, Beltrami M, Rodriguez D, Stockbrügger RW, Moum B. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*. 2006;55(8):1124-30.
16. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Geary RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype—results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3082-93.
17. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(7):699-706.
18. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El Yafi F, Colombel JF, Belaiche J. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003;52(4):552-7.
19. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in

- patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(28):3504-10.
20. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001;49(6):777-82.
  21. Chow DK, Sung JJ, Wu JC, Tsoi KK, Leong RW, Chan FK. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(4):551-7.
  22. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut.* 1980;21(6):525-7.
  23. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(8):948-54.
  24. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, Bensen S, Bousvaros A, Cave D, Cooley JS, Cooper HL, Edwards ST, Farrell RJ, Griffin MJ, Hay DW, John A, Lidofsky S, Olans LB, Peppercorn MA, Rothstein RI, Roy MA, Saletta MJ, Shah SA, Warner AS, Wolf JL, Vecchio J, Winter HS, Zawacki JK. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2712-8.
  25. Lazarev M, Huang C, Bitton A, Cho JH, Duerr RH, McGovern DP, Proctor DD, Regueiro M, Rioux JD, Schumm PP, Taylor KD, Silverberg MS, Steinhart AH, Hutfless S, Brant SR. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):106-12.
  26. Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(8):1235-42.
  27. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2897-903.
  28. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(5):734-41.
  29. Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):363-8.
  30. Nunes T, Etchevers MJ, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Peñalva M, Merino O, Nos P, Garcia-Planella E, Casbas AG, Esteve M, Taxonera Samsó C, Montoro Huguet M, Gisbert JP, Martín Arranz MD, García-Sepulcre MF, Barreiro-de Acosta M, Beltrán B, Alcaide Suárez N, Saro Gismera C, Cabriada JL, Cañas-Ventura A, Gomollón F, Panés J; Tobacco-Eneida Study Group of GETECCU. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):752-60.
  31. Lawrance IC, Murray K, Batman B, Geary RB, Grafton R, Krishnaprasad K, Andrews JM, Prosser R, Bampton PA, Cooke SE, Mahy G, Radford-Smith G, Croft A, Hanigan K. Crohn's disease and smoking: is it ever too late to quit? *J Crohns Colitis.* 2013;7(12):e665-71.
  32. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(5):1010-7.
  33. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut.* 1992;33(6):779-82.
  34. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S, Stockbrügger RW. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;4(3):182-6.
  35. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):577-88.
  36. Tobin MV, Logan RF, Langman MJ, McConnell RB, Gilmore IT. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1987;93(2):316-21.
  37. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1996;110(2):424-31.
  38. Zabana Y, Garcia-Planella E, Van Domselaar M, Mañosa M, Gordillo J, López San Román A, Cabré E, Domènech E. Does active smoking really influence the course of Crohn's disease? A retrospective observational study. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):280-5.
  39. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2897-903.
  40. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;98(5 Pt 1):1123-8.
  41. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, Traina M, Tonelli F, Pagliaro L. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1994;106(3):643-8.
  42. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Smoking is a risk factor for recurrence of intestinal stricture after endoscopic dilation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):430-7.
  43. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):707-13.
  44. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1451-7.
  45. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1093-9.
  46. Fowler SA, Ananthakrishnan AN, Gardet A, Stevens CR, Korzenik JR, Sands BE, Daly MJ, Xavier RJ, Yajnik V. SMAD3 gene variant is a risk factor for recurrent surgery in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(8):845-51.

47. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):717-25.
48. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 1995;73(4):354-5.
49. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodosi A, Mendall MA. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(4):409-12.
50. André C, Descos L, Vignal J, Gillon J. C-reactive protein as a predictor of relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Scott Med J*. 1983;28(1):26-9.
51. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):551-7.
52. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008;57(11):1518-23.
53. Reinisch W, Gasché C, Tillinger W, Wyatt J, Lichtenberger C, Willheim M, Dejaco C, Waldhör T, Bakos S, Vogelsang H, Gangl A, Lochs H. Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2156-64.
54. Louis E, Belaiche J, Van Kemseke C, Schaaf N, Mahieu P, Mary JY. Soluble interleukin-2 receptor in Crohn's disease. Assessment of disease activity and prediction of relapse. *Dig Dis Sci*. 1995;40(8):1750-6.
55. De Bruyn M, Bessissow T, Billiet T, Cleylen I, Kirkland R, Liu X, Hauenstein S, Drake K, Singh S, Ferrante M, Rutgeerts P, Van Assche G, Arijis I, Opdenakker G, Vermeire S. Biomarker panel for prediction of mucosal healing in patients with Crohn's disease under infliximab therapy. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S45-6.
56. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G, Targan SR, Colombel JF, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42(6):788-91.
57. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;115(4):822-9.
58. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology*. 2002;123(3):689-99.
59. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*. 2000;47(4):487-96.
60. Arnott ID, Landers CJ, Nimmo EJ, Drummond HE, Smith BK, Targan SR, Satsangi J. Sero-reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2376-84.
61. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasiliauskas E, Elson CO, Hershberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):2020-8.
62. Rieder F, Lawrance IC, Leite A, Sans M. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):2000-7.
63. Bien AC, Kuemmerle JFK. Fibrosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis Monit*. 2012;12(3):102-9.
64. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimaud G, Israel D, Mack D, Seidman EG. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):1005-11.
65. Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrow S, Wrobel I, Quiros A, Vasiliauskas EA, Grill B, Israel D, Bahar R, Christie D, Wahbeh G, Silber G, Dallazadeh S, Shah P, Thomas D, Kelts D, Hershberg RM, Elson CO, Targan SR, Taylor KD, Rotter JI, Yang H; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):360-7.
66. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, Rotter JI, Vidrich A, Targan SR. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810-9.
67. Zhang Z, Li C, Zhao X, Lv C, He Q, Lei S, Guo Y, Zhi F. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2944-54.
68. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3806-13.
69. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut*. 1999;44(1):91-5.
70. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
71. Cleylen I, González JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlík M, Crusius BJ, Vecchi M, Artieda M, Szczypiorska M, Bethge J, Arteta D, Ayala E, Danese S, van Hogezaand RA, Panés J, Peña SA, Lukas M, Jewell DP, Schreiber S, Vermeire S, Sans M. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*. 2013;62(11):1556-65.
72. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamailard M, Jannot AS,



- Thomas G, Hugot JP; EPWG-IBD Group; EPIMAD Group; GETAID Group. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet.* 2002;70(4):845-57.
73. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, Vasilias EA, Kam LY, Rojany M, Papadakis KA, Rotter JJ, Targan SR, Yang H. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):679-88.
74. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, Lacy AM, Pique JM, Yagüe J, Panés J. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg.* 2005;242(5):693-700.
75. Renda MC, Cottone M. Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in the Sicilian population. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):248-9.
76. Weersma RK, Stokkers PC, Cleyne I, Wolfkamp SC, Henckaerts L, Schreiber S, Dijkstra G, Franke A, Nolte IM, Rutgeerts P, Wijmen-ga C, Vermeire S. Confirmation of multiple Crohn's disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):630-8.
77. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet.* 2002;359(9318):1661-5.
78. Heliö T, Halme L, Lappalainen M, Fodstad H, Paavola-Sakki P, Turunen U, Färkkilä M, Krusius T, Kontula K. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease. *Gut.* 2003;52(4):558-62.
79. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2002;122(4):867-74.
80. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122(4):854-66.
81. Vavassori P, Borgiani P, D'Apice MR, De Negris F, Del Vecchio Blanco G, Monteleone I, Biancone L, Novelli G, Pallone E. 3020insC mutation within the NOD2 gene in Crohn's disease: frequency and association with clinical pattern in an Italian population. *Dig Liver Dis.* 2002;34(2):153.
82. Brant SR, Picco MF, Achkar JP, Bayless TM, Kane SV, Brzezinski A, Nouvet FJ, Bonen D, Karban A, Dassopoulos T, Karaliukas R, Beaty TH, Hanauer SB, Duerr RH, Cho JH. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9(5):281-9.
83. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(12):2393-404.
84. Prager M, Büttner J, Haas V, Baumgart DC, Sturm A, Zeitz M, Büning C. The JAK2 variant rs10758669 in Crohn's disease: altering the intestinal barrier as one mechanism of action. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(5):565-73.
85. Figueroa C, Cleyne I, Franke A, McGovern DP, Bortlik M, Crusius JBA, Vecchi M, Artieda M, Szczypiorska M, Arteta D, Ayala E, González JR, Danese S, van Hogezaand RA, Peña AS, Lukas M, Jewell DP, Schreiber S, Vermeire S, Sans M. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype, but do not predict it. Results from the IBDChip European Project. *Gastroenterology.* 2010;138(5 Suppl 1):S677-8.
86. Pierik M, Joossens S, Van Steen K, Van Schuerbeek N, Vlietinck R, Rutgeerts P, Vermeire S. Toll-like receptor-1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(1):1-8.
87. Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van Hogezaand RA, Lamers CB, Hommes DW, Verspaget HW. Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor-alpha single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(21):2960-6.
88. Rieder F, Lawrence IC, Leite A, Sans M. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(9):2000-7.
89. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, Cleyne I, Franke A, Schreiber S, Rutgeerts P, Vermeire S. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(9):972-80.
90. Adler J, Rangwala SC, Dwamena BA, Higgins PD. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):699-712.
91. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Incà R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, DeAngelis GL, Guagnozzi D, Bascietto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annesse V; Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(2):171-9.
92. Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol.* 2003;178(3):339-46.
93. Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D, Dean M. Polymorphisms in multi-drug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun.* 2004;5(7):530-9.
94. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, Ferrante M, Joossens S, van Schuerbeek N, Noman M, Rutgeerts P, Vermeire S. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(7):613-26.
95. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412-22.
96. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Vatn M, Mourn B. Mucosal healing after initial treatment may be a prognostic marker for long-term outcome in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57(Suppl II):A15.

97. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeerts P, Vermeire S, D'Haens G; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):463-8.
98. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1295-301.
99. Af Björkstén CG, Nieminen U, Sipponen T, Turunen U, Arkkila P, Färkkilä M. Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):543-51.
100. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ. Achievement of early deep remission predicts better long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: data from EXTEND. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:S434-5.
101. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):947-53.
102. Nuij V, Looman C, Rijk M, Beukers R, Ouwendijk R, Quispel R, van Tilburg A, Tang T, Smalbraak H, Bruin K, Lindenburg F, Peyrin-Biroulet L, van der Woude CJ. Microscopic severity is related to earlier surgery in newly diagnosed CD patients: results from the DELTA cohort ECCO. *J Crohns Colitis*. 2013;7 Suppl 1:S182.
103. Mazor Y, Karban A, Neshet S, Weiss B, Leshinsky-Silver E, Levine A, Eliakim R. Granulomas in Crohn's disease: are newly discovered genetic variants involved? *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):438-43.
104. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM, Bruesewitz MR, McCollough CH, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Crownhart BS. Crohn Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography—correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology*. 2006;238(2):505-16.
105. Low RN, Sebrechts CP, Politoske DA, Bennett MT, Flores S, Snyder RJ, Pressman JH. Crohn disease with endoscopic correlation: single-shot fast spin-echo and gadolinium-enhanced fat-suppressed spoiled gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 2002;222(3):652-60.
106. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, Ayuso C, Ricart E, Panés J. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):1759-68.
107. Lawrance IC, Welman CJ, Shipman P, Murray K. Correlation of MRI-determined small bowel Crohn's disease categories with medical response and surgical pathology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(27):3367-75.

## КРАТКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (2014)

**Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.**

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Минздрава России (МГМСУ им. А.И. Евдокимова); 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

В статье приведены краткие положения национальных рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита от 2014 г. Отражены современные критерии диагностики и последовательные этапы тактики ведения больного хроническим панкреатитом в клинической практике, прокомментированы вопросы, требующие обсуждения.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, диагностика, лечение, рекомендации.

### RUSSIAN GASTROENTEROLOGIC ASSOCIATION RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS (2014): A BRIEF OVERVIEW

**Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N.**

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (MSUMD); 20/1 Delegatskaya ul.,  
Moscow, 127473, Russian Federation

The paper provides a brief overview of the provisions of Russian Gastroenterologic Association recommendations for diagnosis and treatment of chronic pancreatitis dated 2014. The contemporary diagnostic criteria and stepwise clinical approach to patients with chronic pancreatitis are described. Some critical aspects are identified.

**Key words:** chronic pancreatitis, diagnosis, treatment, recommendations.

#### ВВЕДЕНИЕ

Во многих странах мира разработаны национальные рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП) и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). До недавнего времени в России рекомендаций подобного уровня не было, хотя необходимость их создания в помощь практическому здравоохранению очевидна.

В январе 2013 г. в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» был опубликован инициативный проект Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению ХП [1] и размещен на сайте РГА для всеобщего ознакомления. В течение 2013-2014 гг. этот проект обсуждался на всех симпозиумах РГА, а его наиболее дискуссионные аспекты – на страницах профильных изданий [2, 3]. Для создания финального согласованного документа [4] его авторы и эксперты, участвовавшие в принятии решений, в течение года анализировали информацию, поступавшую от врачей практического

здравоохранения и научных работников. В документе для облегчения понимания научной обоснованности изложенного материала использованы такие понятия, как уровень доказательности (УД) и степень надежности рекомендаций (СНР), предложенные Оксфордским центром доказательной медицины (Oxford Center for Evidence-Based Medicine).

Цель настоящей публикации заключается в лаконичном изложении Российских рекомендаций с небольшими пояснениями авторов.

#### ДИАГНОСТИКА

Диагноз ХП можно заподозрить при наличии условно специфичных приступов абдоминальной боли и/или клинических признаков недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) у пациента, регулярно принимающего алкоголь, и/или курильщика. Фактором риска ХП может служить также семейный анамнез заболевания. В отличие от острого панкреатита, при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов



в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокисты или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет предположить макроамилаземию или наличие внепанкреатических источников гиперамилаземии.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) способно подтвердить диагноз только тяжелого ХП с выраженными структурными изменениями (УД 4 – СНР С)<sup>1</sup>. Эффективно проведение УЗИ в динамике для наблюдения за пациентом с уже установленным диагнозом ХП и при псевдокистах ПЖ (УД 2b – СНР В). Подчеркнем: отсутствие признаков ХП по данным трансабдоминального УЗИ не исключает диагноза ХП (УД 1b – СНР А).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является методом выбора диагностики ХП в Российской Федерации (УД 3 – СНР С). С одной стороны, МСКТ значительно превосходит диагностическую ценность трансабдоминального УЗИ, с другой – характеризуется наибольшей доступностью по сравнению с эндоскопическим УЗИ (ЭУЗИ) и магнитно-резонансной панкреатохолангиографией (МРПХГ) с секретинном. Отсутствие изменений ПЖ при МСКТ не означает, что у пациента не имеется ранней стадии ХП (УД 2b – СНР В), однако такая вероятность существенно ниже, чем при применении трансабдоминального УЗИ (УД 1b – СНР А). Именно поэтому отрицательные результаты МСКТ при наличии рецидивирующей абдоминальной боли являются показанием к проведению ЭУЗИ (УД 2b – СНР В).

Лучшими методами визуализации для диагностики изменения паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП являются МРПХГ и ЭУЗИ со стимуляцией секретинном (УД 2a – СНР В). Но в Российской Федерации секретин не зарегистрирован [5], а проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) без контрастирования и МРХПГ без стимуляции секретинном не имеет преимуществ в диагностике ХП по сравнению с МСКТ (УД 2a – СНР В).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) позволяет выявить измене-

ния протоков, наличие псевдокисты и достоверно установить диагноз ХП. В отсутствие ЭУЗИ или если результаты МРХПГ оказались сомнительными эта методика может быть наиболее ценной, несмотря на то что в связи с инвазивностью она чревата осложнениями.

Классические зондовые методы определения объема панкреатического сока, определения концентрации в нем ферментов и бикарбонатов имеют крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие инвазивности, высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов (до настоящего времени препараты не зарегистрированы для медицинского применения в Российской Федерации), трудоемкости и плохой переносимости пациентами. По данным этих методов невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП. В целом прямые методы диагностики могут применяться только в рамках клинических исследований в высокоспециализированных клиниках. В отдельных сложных случаях зондовые методы можно использовать для дифференциальной диагностики стеатореи [1].

Определение эластазы-1 в кале иммуноферментным методом (с помощью моноклональных антител) – исследование неинвазивное и относительно недорогое. При прохождении по желудочно-кишечному тракту эластаза-1 сохраняет относительную стабильность по сравнению с другими ферментами ПЖ. Результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии, так как данным способом определяется лишь эластаза человека. Однако этот метод отличается низкой чувствительностью при легкой и умеренной ВНПЖ (63%) и малой специфичностью при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ [6]. Диагностическая точность определения эластазы-1 в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее и полифекалии – к ложноположительным результатам приводят низкие значения эластазы за счет разведения фермента. Аналогичная ситуация, только с другим механизмом, может отмечаться при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке вследствие бактериального гидролиза эластазы. Более надежным представляется уточнение степени

<sup>1</sup> Все положения, имеющие УД и СНР, следует соотносить с цитируемой публикацией рекомендаций [4].

**Кучерявый Юрий Александрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. **Андреев Дмитрий Николаевич** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

**Для корреспонденции:** Андреев Дмитрий Николаевич – 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация. Тел.: +7 (905) 524 25 53. E-mail: dna-mit8@mail.ru

**Kucheryavyy Yuriy Aleksandrovich** – MD, PhD, assistant Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, MSUMD. **Andreev Dmitriy Nikolaevich** – MD, research assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, MSUMD.

**Correspondence to:** Andreev Dmitriy Nikolaevich – 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 524 25 53. E-mail: dna-mit8@mail.ru

ВНПЖ после купирования/минимизации основных проявлений экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ) (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными полиферментными препаратами [7].

Снижение содержания эластазы-1 в кале свидетельствует о первичной ЭНПЖ (0-100 мкг/г – тяжелая; 101-200 – средняя или легкая) и служит показанием для пожизненной, чаще всего высокодозной заместительной ферментной терапии. Определять уровень эластазы в динамике не имеет практического смысла, так как количество клеток ПЖ, функционально готовых к секреции, не может увеличиться [7].

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной. Она осуществляется с помощью регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. При этом оптимальная форма скрининга еще не определена [8]. Так, для диагностики сахарного диабета Международный экспертный комитет (International Expert Committee – IEC) и Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA) рекомендовали использовать  $HbA_{1c}$  (диагноз сахарного диабета устанавливается при уровне  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ), а не концентрацию глюкозы в крови [9]. Преимущество теста на  $HbA_{1c}$  заключается в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови [8, 9]. Эта позиция поддерживается и российскими рекомендациями.

Для определения тяжести течения ХП и прогнозирования риска развития осложнений и неблагоприятных исходов всем больным с ХП – как при поступлении в стационар, так и при амбулаторном обращении – следует проводить клиническую оценку нутритивного статуса. В ее основе лежат расчет индекса массы тела (ИМТ), установленная потеря массы тела и определенная степень ее выраженности, наличие косвенных признаков трофологической недостаточности, выявляемых при общем осмотре больного, – анемии, трофических расстройств кожи, признаков квашиоркора и т.п. [10, 11].

У большинства ( $\geq 90\%$ ) больных ХП, у которых имеются различные маркеры трофологической недостаточности, выявляется уменьшение массы тела [10, 12]. Более того, трофологическая недостаточность часто развивается у больных ХП даже с нормальным или повышенным ИМТ. Таким образом, редукция массы тела служит наиболее значимым прогностическим фактором развития трофологической недостаточности.

Лабораторная оценка нутритивного статуса доступна для большинства российских клиник. Эта методика эффективна при использовании нескольких простых тестов – определения общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина [12]. Расширение спектра биохимических маркеров трофологической недостаточности до определения концентраций ретинолсвязывающего белка, витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты, трансферрина, магния, цинка позволяет оценить пищевой статус у больного ХП более детально [13].

Своевременное выявление и коррекция отклонений нутритивного статуса у больных ХП существенно улучшают прогноз, способствуют сокращению сроков госпитализации и уменьшению прямых затрат на лечение, что необходимо учитывать врачам в своей рутинной практике [10, 11] (*УД 3 – СНР В*).

Доказано, что в результате панкреатогенной мальабсорбции ХП осложняется остеопорозом [14]. В связи с этим рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани методом рентгеновской денситометрии [8] (*УД 4 – СНР С*). Следует иметь в виду, что научно обоснованный, в том числе с экономической точки зрения, динамический скрининг кальциевого обмена у больных без гиперпаратиреоза не разработан (*УД 5 – СНР D*).

Молекулярно-генетическая диагностика (мутации генов CFTR, SPINK1) наследственного панкреатита в настоящее время в клинической практике применяется редко [15, 16].

Таким образом, диагноз ХП может быть выставлен только на основании достоверных морфологических или сочетания морфологических и функциональных критериев. При этом диагностика ХП на ранних стадиях, несмотря на наличие различных методов визуализации, остается сложной задачей.

## ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений. Выделяют шесть главных задач терапии [1, 2, 4, 5, 8].

1. Прекращение употребления алкоголя и отказ от курения – вне зависимости от предполагаемой этиологии заболевания, суточных доз алкоголя и количества выкуриваемых сигарет, а также стажа употребления алкоголя и табакокурения.

2. Определение причины боли в животе и снижение ее интенсивности.

3. Лечение ВНПЖ.

4. Выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях (до развития осложнений).

5. Нутритивная поддержка.

6. Скрининг аденокарциномы ПЖ, особенно при наличии следующих факторов риска: наследственный (семейный) панкреатит, отягощенный наследственный анамнез по раку ПЖ, длительный анамнез доказанного ХП, возраст более 60 лет.

Особо отметим: всем пациентам с ХП следует рекомендовать **отказ от курения и употребления алкоголя** (УД 2b – СНР В).

Больные ХП подвержены высокому риску нутритивной недостаточности (УД 3 – СНР С). Отсутствие научно обоснованной «панкреатической» диеты диктует необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту. Диетотерапия, предполагающая максимально возможное расширение рациона питания, в сочетании с современной заместительной ферментной терапией – эффективный метод профилактики дефицита макро- и микронутриентов (УД 3 – СНР С). В идеальном случае диета больного ХП не должна отличаться по составу и количеству от рациона здорового человека (УД 4 – СНР С).

Для купирования боли в животе рекомендовано применять следующий подход:

- установить причину хронической боли для исключения патологии, требующей эндоскопического и/или хирургического лечения (УД 2b – СНР В);

- назначить пациенту дробный прием пищи с равномерным распределением жира во все порции (количество потребляемого жира ограничить только при неуправляемой стеаторее), рекомендовать полный отказ от алкоголя и табакокурения (УД 4 – СНР С);

- пациентам с интенсивной болью назначить анальгетики: парацетамол или нестероидные противовоспалительные средства (УД 4 – СНР С). При недостаточной эффективности перейти к трамадолу. В отдельных случаях может потребоваться постоянный прием наркотических анальгетиков или дополнительное пробное шести-двенадцатинедельное лечение высокими дозами микроtableток или минимикросфер панкреатина в сочетании с антисекреторными препаратами (ингибиторами протонной помпы) и витаминно-минеральными комплексами. В качестве альтернативы возможно дополнительное назначение антидепрессантов (УД 4 – СНР С) или прегабалина (УД 1b – СНР А) [17], уменьшающих проявления сопутствующей депрессии, снижающих выраженность боли и потенцирующих эффект ненаркотических анальгетиков;

- при неэффективности консервативной терапии в течение трех месяцев или наличии эффекта от назначения наркотических анальгетиков в течение двух недель показана консультация хирурга и эндо-

скописта для оценки вероятности купирования боли с использованием методик эндоскопического или хирургического лечения.

Принципы **лечения ВНПЖ** заключаются в следующем.

- Дробный прием пищи с высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии (УД 3 – СНР С).

- Заместительная ферментная терапия при клинических проявлениях недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ (УД 1a – СНР А).

- При лечении мальабсорбции – прием микроtableток или минимикросфер панкреатина, покрытых кишечнорастворимой оболочкой: они более эффективны, чем незащищенные средства и таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой (УД 1b – СНР А).

- Рекомендованная для начального лечения минимальная доза препарата панкреатина должна содержать 25000-40000 ЕД липазы на основной и 10000-25000 ЕД липазы на промежуточный прием пищи (УД 1b – СНР А).

- Эффективность лечения может определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов. Любые сомнения в эффективности следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии (УД 2a – СНР В).

- При недостаточной эффективности заместительной терапии в начальных дозах следует удвоить дозу минимикросфер или микроtableток панкреатина (УД 4 – СНР С).

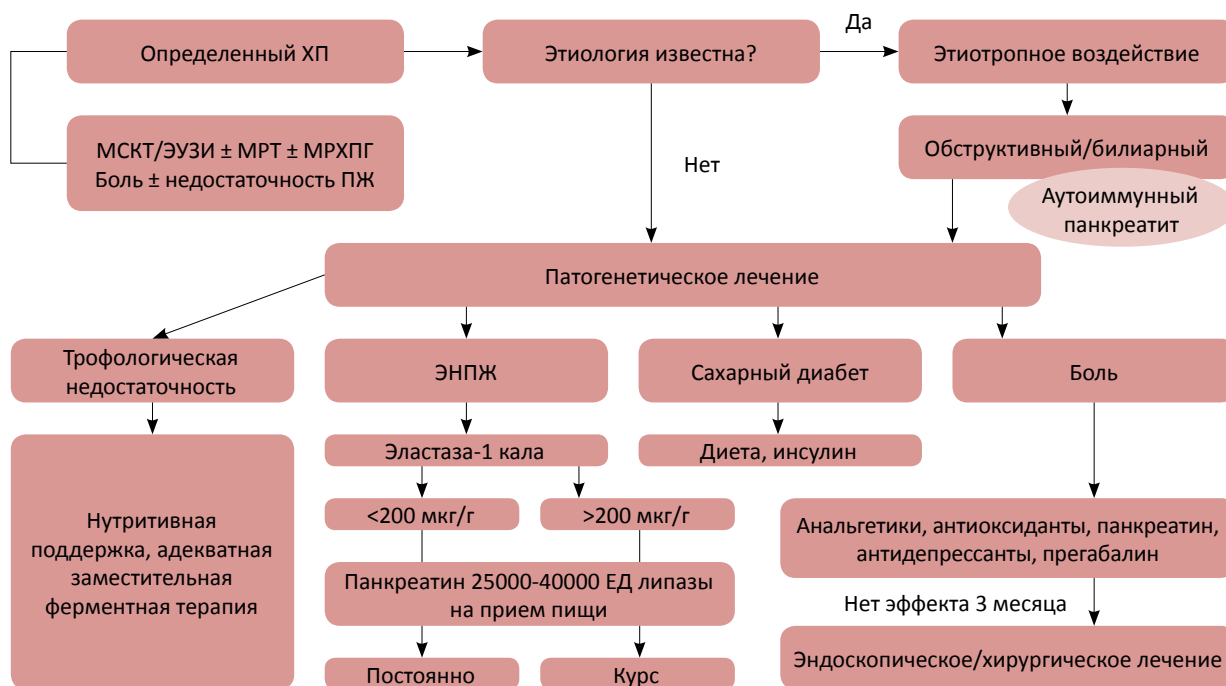
- При сохранении симптомов ВНПЖ, несмотря на прием максимальных доз ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию (ингибиторы протонной помпы) (УД 4 – СНР С).

- Наличие тяжелой панкреатической недостаточности после перенесенного панкреонекроза или кальцифицирующего панкреатита при значительно сниженной эластазе-1 кала (менее 200 мкг/г) свидетельствует о необходимости пожизненной заместительной терапии (УД 1a – СНР А).

При лечении сахарного диабета на фоне ХП следует стремиться улучшить гликемический контроль для предотвращения диабетических осложнений, избегая развития гипогликемии.

**Тактика ведения больного ХП** включает несколько составляющих [2].

1. Установление диагноза ХП (на ранних стадиях болезни подтверждение или исключение ХП затруднено).



**Рис. 1.** Тактика ведения больного ХП с установленным диагнозом (определенный ХП) (источник – [2] с дополнениями и изменениями)

2. Попытка выявления этиологии ХП (это важно, поскольку этиотропное воздействие наиболее эффективно).

3. Определение стадии ХП (диктует выбор лечебной тактики и влияет на прогноз).

4. Диагностика панкреатической недостаточности (основа для выбора схемы заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии, определения доз препаратов или признания необходимости хирургического лечения).

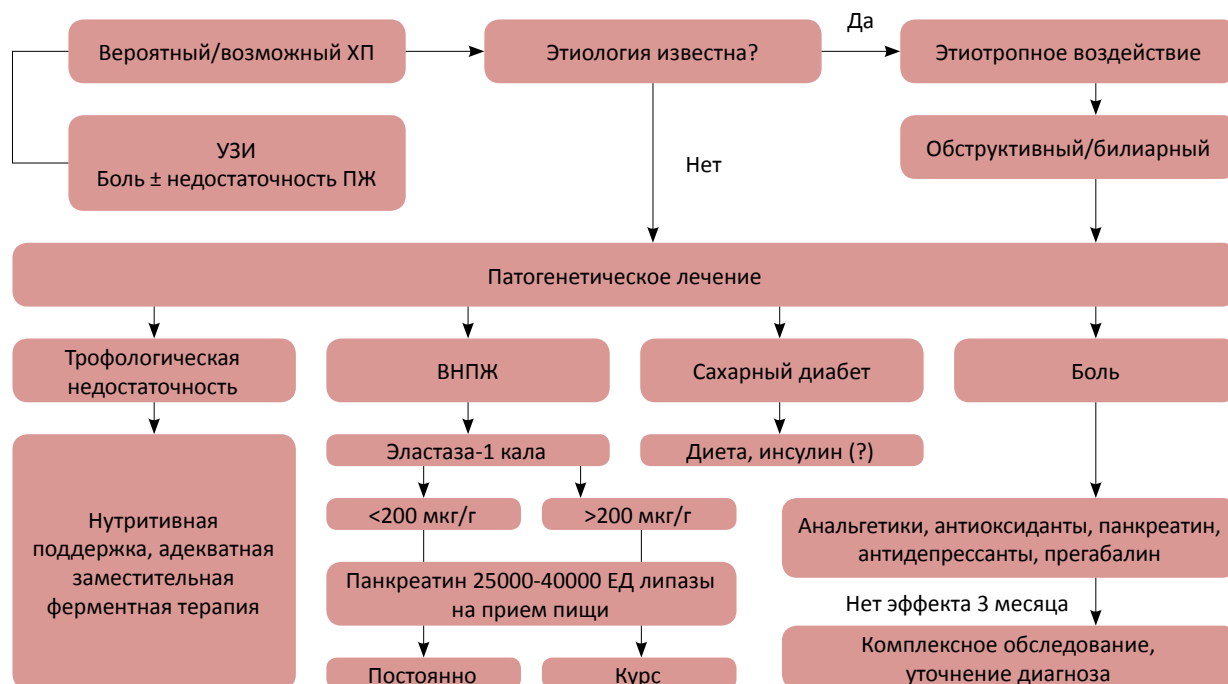
5. Разработка плана лечения (в ряде случаев – коллегиальное решение при участии хирургов, эндоскопистов, эндокринологов).

6. Определение прогноза с учетом исходной ситуации и выбранной врачебной тактики.

Диагноз «определенного ХП» (рис. 1) устанавливается с использованием высокоинформативных лучевых методов по морфологическим признакам (при недостаточной информативности УЗИ – как минимум МСКТ) в сочетании с клиническими проявлениями. В том случае если ни УЗИ, ни МСКТ не дают подтверждения диагноза, пациент может наблюдаться и лечиться с предположительным диагнозом ХП (рис. 2). Итак, если диагноз ХП убедительно доказан, на первом этапе осуществляется попытка этиотропного (наиболее эффективного) воздействия. Прежде всего это касается этиологических форм, требующих своевременного и специфического воздействия: при

аутоиммунном панкреатите – глюкокортикостероиды, при обструкции – хирургическая или эндоскопическая декомпрессия. При наличии ЭНПЖ целесообразно определение ее вида – первичная (со снижением эластазы-1 при соблюдении условий забора) или вторичная (с нормальным уровнем эластазы), так как от этого зависит длительность заместительной ферментной терапии. Длительность курса приема минимикросфер или микро таблеток панкреатина при вторичной панкреатической недостаточности определяется сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин недостаточности (например, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке). При рецидиве стеатореи после отмены или уменьшения дозы панкреатина, даже при нормальных значениях эластазы-1 кала, необходима пожизненная заместительная ферментная терапия [2, 17]. Такое же лечение показано пациенту с низкими значениями эластазы-1 кала в отсутствие условий для ложноположительного результата теста. При упорной боли, резистентной к комбинированной фармако-терапии с использованием в течение 3 месяцев препаратов панкреатина, анальгетиков, прегабалина, рекомендуется коллегиальное обсуждение (совместно с хирургами и эндоскопистами) для определения целесообразности эндоскопического или хирургического лечения. Назначение нар-





**Рис. 2.** Тактика ведения больного ХП с предполагаемым диагнозом (вероятный или возможный ХП) (источник – [2] с дополнениями и изменениями)

котических анальгетиков сопряжено с высоким риском развития зависимости, что диктует необходимость принятия такого решения в более сжатые сроки – в течение 2 недель.

При невозможности адекватной морфологической верификации ХП, а также в связи с тем, что сегодня наиболее распространенным методом оценки состояния паренхимы ПЖ в Российской Федерации является УЗИ, у некоторых больных в зависимости от данных анамнеза и клинической картины диагноз «хронический панкреатит» является вероятным или возможным (см. рис. 2). Аналогичная ситуация складывается при недостаточности для постановки диагноза ХП данных МСКТ, а в ряде случаев – даже ЭУЗИ (неопределенный, возможный ХП, или клиническое подозрение на ХП). Из-за неуверенности в диагнозе верификация аутоиммунного панкреатита маловероятна. Как следствие, аутоиммунный панкреатит выпадает из перечня этиологических форм, на которые можно воздействовать таргетно.

Определение формы ЭНПЖ (при подтвержденном заболевании или подозрении на него) – первичной (со снижением эластазы-1) или вторичной (с нормальным уровнем эластазы) – влияет на выбор продолжительности заместительной ферментной терапии и позволяет с большей уверенностью говорить о наличии ХП (при малоубедительных лучевых критериях ХП и наличии панкреатической не-

достаточности). Курс приема панкреатина при вторичной панкреатической недостаточности также определяется сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин недостаточности (например, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке) [17]. В связи с отсутствием уверенности в «панкреатическом» типе сахарного диабета выбор гипогликемического средства следует осуществлять совместно с эндокринологом.

Если при ХП неуточненной этиологии эффект консервативных методик, направленных на купирование боли, отсутствует, то в отличие от ситуации с «определенным ХП» целесообразно до консультации хирурга в первую очередь уточнить диагноз ХП с помощью достоверных методов оценки морфологии ПЖ (ЭУЗИ, МСКТ, МРХПГ) [2, 4].

Приведенные выше утверждения представляют собой первые согласованные всесторонние практические рекомендации по лечению ХП. Они являются результатом критической оценки наиболее надежных на данный момент доказательств с учетом практического опыта.

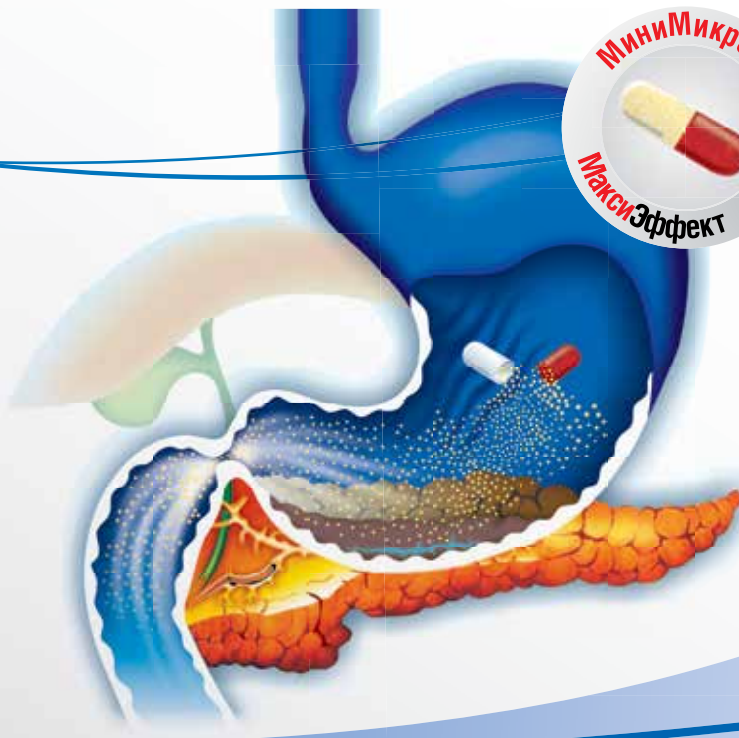
#### Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, содержащихся на страницах журнала.

# Креон®

## Креон® – ферментный препарат №1 по числу назначений во всем мире<sup>1</sup>

- Креон® – более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут<sup>2</sup>
- Минимикросферы – технология, защищенная патентом



RUORE 140696 от 30.06.2014

Реклама

### Креон® 40000

**МНН:** панкреатин, **Регистрационный номер:** ЛСР-000832/08. **Лекарственная форма:** капсулы кишечнорастворимые. **Фармакологические свойства:** ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке. **Показания к применению:** заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у детей и взрослых, обусловленной разнообразными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и наиболее часто встречающейся при муковисцидозе, хроническом панкреатите, после операции на поджелудочной железе, после гастрэктомии, раке поджелудочной железы, частичной резекции желудка (например, Бильрот II), обструкции протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (например, вследствие новообразования), синдроме Швахмана-Даймонда, состоянии после приступа острого панкреатита и возобновления питания. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Беременность: клинические данные о лечении беременных женщин препаратами, содержащими ферменты поджелудочной железы, отсутствуют. Назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью. Период грудного вскармливания: во время кормления грудью можно принимать ферменты поджелудочной железы. При необходимости приема во время беременности или кормления грудью препарат следует принимать в дозах, достаточных для поддержания адекватного нутритивного статуса. **Способ применения и дозы:** внутрь. Капсулы следует принимать во время или сразу после каждого приема пищи (в т.ч. легкой закуски), проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать, запивая достаточным количеством жидкости. Важно обеспечить достаточный постоянный прием жидкости пациентом, особенно при повышенной потере жидкости. Недостаточное потребление жидкости может приводить к возникновению или усилению запора. Доза для взрослых и детей при муковисцидозе: доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый прием пищи для детей младше четырех лет, и 500 липазных единиц/кг во время приема пищи для детей старше четырех лет и взрослых. Дозу следует определять в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10000 липазных единиц/кг массы тела в сутки или 4000 липазных единиц/г потребленного жира. Доза при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы: дозу следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержания жира в пище. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи, варьируется от 25000 до 80000 ЕД Евр.Ф. липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. У детей препарат должен применяться в соответствии с назначением врача. **Побочные действия:** нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в области живота, тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** симптомы при приеме чрезвычайно высоких доз: гиперурикозурия и гиперурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** исследований по взаимодействию не проводилось. **Особые указания:** в качестве меры предосторожности при появлении необычных симптомов или изменений в брюшной полости необходимо медицинское обследование для исключения фиброзирующей колонопатии, особенно у пациентов, которые принимают препарат в дозе более 10000 липазных единиц/кг в сутки. **Полная информация об особых указаниях представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами:** применение препарата Креон® 40000 не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.**  
ИМП от 02.04.2013

1. IMS Health, июнь 2013;

2. Lohr JM et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2009;21:1024-1031.

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж  
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

www.abbott-russia.ru

**Abbott**  
A Promise for Life

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках собраний и иных мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

## Литература

1. Охлобыстин АВ, Кучерявый ЮА. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(1):66-87. (Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA. [Russian Gastroenterological Association recommendations for diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Draft)]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2013;23(1):66-87. Russian).
2. Кучерявый ЮА, Маев ИВ. Тактика ведения больного хроническим панкреатитом через призму проекта рекомендаций РГА 2013 года. Доктор Ру. 2014;(2):23-32. (Kucheryavyy YuA, Maev IV. [Patients with chronic pancreatitis: management strategy using 2013 RGA Draft Guidelines]. Doktor Ru. 2014;(2):23-32. Russian).
3. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Казюлин АН, Самсонов АА. Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике. Терапевтический архив. 2013;(4):84-9. (Maev IV, Kucheryavyy YuA, Kazulin AN, Samsonov AA. [Current recommendations for the diagnosis of chronic pancreatitis in general clinical practice]. Terapevticheskiy arkhiv. 2013;(4):84-9. Russian).
4. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Охлобыстин АВ, Кучерявый ЮА, Трухманов АС, Шептулин АА, Шифрин ОС, Лапина ТЛ, Осипенко МФ, Симаненков ВИ, Хлынов ИБ, Алексеенко СА, Алексеева ОП, Чикунова МВ. Протокол диагностики и лечения хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(4):70-97. (Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khlynov IB, Alekseenko SA, Alekseeva OP, Chikunova MV. [Protocol diagnostics and treatment of chronic pancreatitis]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014;24(4):70-97. Russian).
5. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Самсонов АА, Андреев ДН. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. Терапевтический архив. 2013;(2):65-72. (Maev IV, Kucheryavyy YuA, Samsonov AA, Andreev DN. [Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis]. Terapevticheskiy arkhiv. 2013;(2):65-72. Russian).
6. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci. 1999;44(1):210-3.
7. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Москалева АБ. Хронический панкреатит: мифы и реалии. Фарматека. 2010;(12):24-31. (Maev IV, Kucheryavyy YuA, Moskaleva AB. [Chronic pancreatitis: myths and realities]. Farmateka. 2010;(12):24-31. Russian).
8. Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, Smith MD, Van der Merwe S, Watermeyer GA, Ziady CC. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J. 2010;100(12 Pt 2):845-60.
9. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. Diabetes Care. 2010;33(10):2184-9.
10. Кучерявый ЮА, Маев ИВ, Москалева АБ, Сайдуллаева МГ, Цуканов ВВ, Джаватханова РТ, Смирнов АВ, Устинова НН. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. Медицинский совет. 2012;(2):100-4. (Kucheryavyy YuA, Maev IV, Moskaleva AB, Saydullaeva MG, Tsukanov VV, Dzhavatkhanova RT, Smirnov AV, Ustinova NN. [Influence of nutritional status on the course of chronic pancreatitis]. Meditsinskiy sovet. 2012;(2):100-4. Russian).
11. Кучерявый ЮА, Москалева АБ, Свиридова АВ. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(7):10-6. (Kucheryavyy YuA, Moskaleva AB, Sviridova AV. [Nutritional status as a risk factor for complications of chronic pancreatitis and pancreatic insufficiency development]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012;(7):10-6. Russian).
12. Маев ИВ, Свиридова АВ, Кучерявый ЮА, Гончаренко АЮ, Самсонов АА, Оганесян ТС, Устинова НН, Казюлин АН, Трошина ИВ, Москалева АБ. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Фарматека. 2011;(2):32-9. (Maev IV, Sviridova AV, Kucheryavyy YuA, Goncharenko AYU, Samsonov AA, Oganesyans TS, Ustinova NN, Kazulin AN, Troshina IV, Moskaleva AB. [Long-term enzyme replacement therapy with various preparations of pancreatin in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency]. Farmateka. 2011;(2):32-9. Russian).
13. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. Pancreatol. 2012;12(4):305-10.
14. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. Int J Pancreatol. 2000;27(1):21-7.
15. Кучерявый Ю, Тибилова З, Андреев Д, Смирнов А. Значение мутации N34S в гене SPINK1 в модификации клинического течения хронического панкреатита. Врач. 2013;(10):28-32. (Kucheryavyy Yu, Tibilova Z, Andreev D, Smirnov A. [Significance of N34S mutation in the SPINK1 gene in changing the clinical course of chronic pancreatitis]. Vrach. 2013;(10):28-32. Russian).
16. Kucheryavyy Yu, Tibilova Z, Andreev D, Smirnov A, Maev I. The role of SPINK1 gene mutation in chronic pancreatitis development and progression. European Journal of Medicine (Rus). 2013;(1):37-47.
17. Маев ИВ, Зайцева ЕВ, Дичева ДТ, Андреев ДН. Ферментные препараты как основа лечения хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью: возможности применения и выбор в практике гастроэнтеролога. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2013;(1):61-4. (Maev IV, Zaytseva EV, Dicheva DT, Andreev DN. [Enzyme preparations as the mainstay of treatment of chronic pancreatitis with exocrine insufficiency: possible application and selection in gastroenterologist practice]. Consilium Medicum. Gastroenterologiya. 2013;(1):61-4. Russian).

## ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

**Бакулин И.Г.<sup>1,2</sup>, Варламичева А.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы» (ГБУЗ МКНЦ ДЗМ); 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

<sup>2</sup> Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств» (МИУВ ФГБОУ ВПО «МГУПП»); 125080, г. Москва, Волоколамское ш., 11, Российская Федерация

Настоящее практическое руководство для врачей общей практики, гастроэнтерологов и гепатологов содержит специально отобранные объединенные данные, основанные на международных рекомендациях с учетом результатов крупных клинических исследований. Описаны теоретические положения, касающиеся гепаторенального синдрома (определение, критерии диагностики, классификация), острого повреждения почек и спонтанного бактериального перитонита. Приведен алгоритм диагностики при асците для раннего выявления гепаторенального синдрома, представлены основные лечебно-профилактические мероприятия. С позиции доказательной медицины обсуждены принципы терапии с акцентом на критериях эффективности, в том числе прогностических в зависимости от исходных клинико-лабораторных показателей, и правилах мониторинга.

**Ключевые слова:** гепаторенальный синдром, цирроз печени, асцит, диуретическая терапия, спонтанный бактериальный перитонит, острое повреждение почек, терлипессин, рекомендации.

### HEPATORENAL SYNDROME: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

**Bakulin I.G.<sup>1,2</sup>, Varlamicheva A.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Care Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

<sup>2</sup> Medical Institute of Postgraduate Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe sh., Moscow, 125080, Russian Federation

The practical guidelines on diagnosis and management of hepatorenal syndrome, which could be useful for general medical practitioners, gastroenterologists, and hepatologists, are considered in this paper. Selected recommendations are based on integrated clinical data, international recommendations and results of clinical trials. Beginning from theoretical grounds of hepatorenal syndrome (its definition, diagnostic criteria, and classification), acute kidney injury, and spontaneous bacterial peritonitis, the paper contains diagnostic algorithms (in particular, in ascites, for early revealing hepatorenal syndrome), and main approaches to therapy and prevention. The efficacy criteria and monitoring rules for the terlipressin-based therapy are listed.

**Key words:** hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, ascites, diuretic therapy, spontaneous bacterial peritonitis, acute kidney injury, terlipressin, recommendations.

### ВВЕДЕНИЕ

Представленные рекомендации сгруппированы по принципу практического руководства для врачей общей практики, гастроэнтерологов, гепатологов и основаны на международных рекомендациях и результатах крупных клинических исследований, суммированных в документах Международного общества по изучению асцита (International Ascitis Club – IAC, 2003, 2007) и Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL, 2010) [1, 2].

Каждый пункт рекомендаций базируется на данных рандомизированных клинических исследований и имеет соответствующий *уровень доказательности* – от I до IV:

Ia – доказательства, полученные в метаанализах рандомизированных исследований;

Ib – доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании;

IIa – доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации;



IIb – доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полужекспериментальном исследовании другого типа;

III – доказательства, полученные в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев («случай – контроль»);

IV – доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов.

Каждой рекомендации присваивается определенная *степень* (A, B или C). Отметим, что нет прямой связи между степенью рекомендации и уровнем доказательности. Например, отсутствие доказательств высокого уровня не исключает возможности дать рекомендации степень A при условии, что имеется богатый клинический опыт и достигнут консенсус экспертов. При определении степени рекомендаций качество научных доказательств, которые лежат в их основе, является важным фактором, но его необходимо сбалансировать с преимуществами и недостатками, полезностью и предпочтениями, а также со стоимостью:

- степень A – рекомендации основаны на клинических исследованиях надлежащего качества и единообразия, касающегося специфических рекомендаций, включая как минимум одно рандомизированное исследование;

- степень B – рекомендации основаны на адекватно проведенных, но не рандомизированных клинических исследованиях;

- степень C – рекомендации разработаны, несмотря на отсутствие применимых клинических исследований надлежащего качества.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Гепаторенальный синдром (ГРС) – это осложнение, развивающееся у больных с асцитом, ассоциированным с циррозом печени, и носящее характер функциональной почечной недостаточности в отсутствие паренхиматозных заболеваний почек. При ГРС отмечается повышение показателя сыво-

роточного креатинина более 133 ммоль/л или его увеличение на 50% от исходного значения. Обязательными критериями ГРС являются:

- наличие цирроза печени, осложненного асцитом;

- уровень сывороточного креатинина более 133 ммоль/л;

- отсутствие шока (любой этиологии);

- отсутствие гиповолемии, подтвержденной данными измерения центрального венозного давления (ЦВД), и/или снижение креатинина в условиях отмены диуретической терапии на фоне применения альбумина (внутривенно) в дозе 1 г/кг/сут (до 100 г/сут) в течение двух суток;

- отсутствие данных о применении нефротоксических препаратов;

- отсутствие паренхиматозных заболеваний почек (протеинурия менее 0,5 г/сут, микрогематурия), подтвержденное ультразвуковым исследованием (УЗИ) почек.

Основными триггерами развития ГРС служат бактериальные осложнения, в том числе спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Частота диагностирования ГРС при СБП – около 30% [3].

Одним из наиболее частых осложнений, развивающихся у пациентов с циррозом печени при наличии асцита, является почечная дисфункция – в среднем диагностируется у 20% госпитализированных пациентов [4]. Причины нарушения почечной функции в большинстве случаев имеют функциональную природу, что, как правило, обусловлено изменением объема циркулирующей крови (ОЦК) на фоне подбора адекватной диуретической терапии. Те же состояния функциональной почечной дисфункции, которые не разрешаются после увеличения ОЦК, присущи истинному ГРС. Дифференциальная диагностика и своевременное подтверждение ГРС имеют важное значение в связи с тем, что после верификации ГРС прогноз изменяется: у таких пациентов значительно увеличивается риск летального исхода [5], что требует немедленного пересмотра лечебных мероприятий.

С 2003 г. ГРС принято делить на два типа. ГРС 1-го типа – это стремительно прогрессирующая

**Бакулин Игорь Геннадьевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. отделом гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, зав. кафедрой гастроэнтерологии МИУВ ФГБОУ ВПО «МГУПП». **Варламичева Анна Андреевна** – мл. науч. сотр. отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ.

**Для корреспонденции:** Бакулин Игорь Геннадьевич – 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (925) 518 65 38. E-mail: igbakulin@yandex.ru

**Запрос программы Hepatology Score (HepS) © 2014** – hepScore@mail.ru

**Bakulin Igor' Gennad'evich** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hepatology, Moscow Clinical Scientific Center; Head of the Department of Gastroenterology, Medical Institute of Postgraduate Education, Moscow State University of Food Production. **Varlamicheva Anna Andreevna** – Researcher of the Department of Hepatology, Moscow Clinical Scientific Center.

**Correspondence to:** Bakulin Igor' Gennad'evich – 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 518 65 38. E-mail: igbakulin@yandex.ru

**Appeal for Hepatology Score (HepS) © 2014 submit to:** hepScore@mail.ru

функциональная почечная недостаточность, протекающая по классическим канонам острой почечной недостаточности. В большинстве случаев она совпадает по времени с провоцирующим фактором и развивается одновременно с нарушением функции печени. Чаще всего триггером выступает тяжелый алкогольный гепатит (ранее – острый алкогольный гепатит) или декомпенсированный цирроз печени (тяжесть по шкале СТР (Child – Turcotte – Pugh) более 9 баллов, по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease) – более 17 баллов) при развитии СБП. С 2010 г. основным критерием диагностики ГРС 1-го типа принято считать повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 100% от исходного и/или его увеличение более чем на 221 ммоль/л за короткое время – менее 2 недель.

Ранее «золотым стандартом» диагностики почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени было определение уровня сывороточного креатинина. Однако в настоящее время установлено, что сывороточный креатинин у больных с декомпенсированным циррозом печени и асцитом не отображает истинной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. Очевидно, это происходит из-за нарушения образования креатинина из креатина в ткани печени, в результате чего в биохимическом анализе крови определяется более низкий показатель сывороточного креатинина по отношению к фактической СКФ.

Поскольку показатель креатинина сыворотки не всегда корректно отражает степень почечной недостаточности при циррозе печени, в первую очередь у пациентов с асцитом, использование для диагностики ГРС только одного этого показателя может привести к недооценке потенциально значимых клинических состояний почечной дисфункции, особенно когда показатель креатинина не достигает порогового значения для диагностики ГРС.

Нефрологами определено понятие острого повреждения почек (англ. acute kidney injury, AKI) как относительный прирост к абсолютному повышению креатинина в сыворотке крови у пациентов с заболеванием почек [7]. На Международном конгрессе по изучению печени (International Liver Congress), прошедшем в Лондоне в 2014 г., рекомендовано пользоваться этим же подходом в диагностике АКИ у пациентов с циррозом печени. Наименьшим повышением уровня сывороточного креатинина, которое способно отразить значительное снижение выживаемости, принято считать 26,4 ммоль/л в течение 48 часов, что соответствует картине ГРС 1-го типа.

ГРС 2-го типа – функциональная почечная недостаточность, прогрессирующая медленнее, чем ГРС 1-го типа, и, как правило, развивающаяся на

фоне резистентного асцита. К основным характеристикам ГРС 2-го типа относится устойчивая, но умеренная степень функциональной почечной недостаточности, часто протекающая с задержкой натрия. Пациенты со 2-м типом ГРС относятся к группе риска по развитию ГРС 1-го типа в отличие от пациентов с нормальной функцией почек. Триггерами перехода в ГРС 1-го типа могут выступать бактериальные осложнения, в том числе СБП [8]. ГРС 2-го типа действительно прогрессирует более медленными темпами, но это не исключает возможности развития и/или декомпенсации патологии почек в условиях длительного снижения их перфузии. Основой для развития хронического повреждения почек служит ишемия. Но даже вне зависимости от степени перфузии и ишемии у пациентов с циррозом печени могут быть сопутствующие заболевания, вносящие существенный вклад в хроническое повреждение почек.

Выделяют следующие основные причины острого и хронического повреждения почек у больных с циррозом печени.

#### **Острое повреждение почек:**

- ГРС 1-го типа;
- преренальная (функциональная) почечная недостаточность;
- острый тубулярный некроз;
- состояние после ГРС;
- состояние после преренальной (функциональной) почечной недостаточности;
- лекарственно-индуцированное повреждение;
- осмотические тубулопатии.

#### **Хроническое повреждение почек:**

- диабетический гломерулосклероз;
- ишемическая нефропатия;
- алкогольная иммуноглобулин А (IgA)-ассоциированная нефропатия;
- вирус гепатита С (HCV)-индуцированный мембранопротерогенный гломерулонефрит;
- недиабетический гломерулосклероз;
- ГРС 2-го типа.

### **АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ**

Высокий риск летального исхода при развитии ГРС требует осторожности по отношению ко всем пациентам с асцитом, особенно при наличии признаков СБП. Ниже представлены мероприятия по оценке ряда показателей, отклонения от нормы которых следует рассматривать как фактор риска развития ГРС.

#### **1. Определение уровня сывороточного креатинина**

Всем пациентам с асцитом необходимо проводить мониторинг лабораторных показателей

для выявления одного из патогномичных признаков ГРС – увеличения показателя креатинина сыворотки:

- повышения в сыворотке более 133 ммоль/л;
- увеличения на 26,4 ммоль/л за 48 часов;
- увеличения на 50% от исходного уровня (при увеличении более 100% от исходного диагностируется ГРС 1-го типа).

2. *Определение натрия в сыворотке*

3. *Дифференциальная диагностика преренальной азотемии и острого повреждения почек*

В таблице отображена дифференциальная диагностика поражений почек методом определения фракционной экскреции натрия (Fractional excretion of Sodium –  $FE_{Na}$ ).

**Вариант поражения почек в зависимости от фракционной экскреции натрия**

Показатели	Фракционная экскреция натрия		
	преренальная	ренальная	постренальная
$FE_{Na}$	<1%	>1%	>4%
Натрий в моче, ммоль/л	<20	>40	>40

4. *Измерение диуреза*

5. *Определение суточной экскреции натрия с мочой, исключение паренхиматозных заболеваний почек (B1):*

- клинический анализ мочи (исключение протеинурии, гематурии);
- УЗИ почек;
- определение экскреции калия с мочой (дифференциальный диагноз заболеваний почек);
- биопсия почек (проводится при невозможности исключения паренхиматозного заболевания почек, рекомендовано для пациентов – кандидатов на сочетанную трансплантацию печени и почки).

6. *Определение калия в сыворотке (для оценки развития диуретикассоциированных осложнений)*

7. *Исключение гиповолемии (измерение ЦВД)*

8. *Исключение септического шока*

9. *Скрининг бактериальных инфекций во всех средах (моча, кровь, асцитическая жидкость)*

10. *Диагностика СБП*

В связи с тем, что ГРС в 30% случаев развивается на фоне СБП, одним из основных методов дополнительной диагностики является определение и профилактика провоцирующих факторов и предрасполагающих состояний. Для исключения СБП необходимо помнить об основных диагностических мероприятиях, осуществляемых у пациентов

с асцитом на фоне цирроза печени. К таким мероприятиям относятся диагностический парацентез, анализ асцитической жидкости, сопоставление лабораторных результатов диагностики асцитической жидкости и сыворотки. При проведении диагностического парацентеза должна быть выполнена диагностика СБП. Диагностический парацентез необходимо проводить всем больным с подозрением на развитие ГРС (A1).

СБП устанавливается при наличии любого из следующих условий (A1):

- абсолютное число нейтрофильных лейкоцитов более 250/мм<sup>3</sup>;
- определение положительного роста культуры при посеве асцитической жидкости (даже при количестве лейкоцитов менее 250/мм<sup>3</sup>);
- снижение уровня белка в асцитической жидкости менее 15 г/л.

Подтверждение диагноза ГРС возможно при наличии у пациента *всех основных критериев*:

- цирроза печени;
- асцита;
- креатинина сыворотки, превышающего 133 ммоль/л, или его увеличение на 50% от исходного значения (если отмечается повышение уровня креатинина на 100% от исходного значения, диагностируется ГРС 1-го типа);
- нормального размера почек по данным УЗИ;
- отсутствия патологических отклонений в клиническом анализе мочи;
- $FE_{Na}$  < 1%;
- ЦВД от 50 до 120 мм вод. ст.

Кроме того, возможно наличие *дополнительных критериев*, указывающих на развитие ГРС:

- олигурия (диурез менее 400 мл/сут) или анурия (диурез менее 200 мл/сут);
- натрий сыворотки менее 130 ммоль/л;
- экскреция натрия менее 30 ммоль/л;
- СБП и/или другие бактериальные инфекции.

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Из-за прогрессирования почечной недостаточности при подозрении/верификации ГРС лечение должно быть назначено незамедлительно. Не следует чрезмерно вводить жидкость, избегая возможного развития гиперволемии и/или гипонатриемии разведения. Применение калийсберегающих диуретиков при развитии ГРС следует отменить вследствие повышения риска развития тяжелой гиперкалиемии (A1).

## Препараты, которые необходимо отменить

*При подозрении на ГРС следует отменить все диуретические препараты пациентов. В среднем дифференциальная диагностика ГРС с гиповолемией*

и почечной дисфункцией другой этиологии занимает 48 часов. В течение этого периода спиронолактон, фуросемид и другие диуретические препараты следует отменить (A1).

У всех пациентов с диагностированным ГРС все диуретические препараты должны быть отменены (A1).

У пациентов с текущим ГРС 1-го типа нет данных об использовании фуросемида. Тем не менее фуросемид может быть применен для стимулирования диуреза и снижения гиперволемиической перегрузки (только для эпизодического использования и при условии показателя натрия сыворотки больше 120 ммоль/л) (A1). Следует помнить, что фуросемид относится к нефротоксичным препаратам. Спиронолактон противопоказан из-за высокого риска развития жизнеугрожающей гиперкалиемии (A1).

Следует отменить такие нефротоксичные препараты, как нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, диклофенак), рентгеноконтрастные вещества для внутривенного введения, аминогликозиды, амфотерицин В, сульфаниламиды, иммуносупрессанты, цисплатин, иммуноглобулины, маннитол, противоопухолевые, литий- и фторсодержащие препараты, циклофосфамид, метотрексат, ацикловир, этиленгликоль, ранитидин, циметидин, фенитоин, пеницилламин, демеклоцилин, фоскарнет натрия, фуросемид.

## Препараты, которые необходимо назначить

### 1. Вазоконстрикторы

В настоящее время наибольшее значение в лечении ГРС отводится применению аналогов вазопрессина. В многочисленных клинических исследованиях получена достоверная доказательная база применения терлипрессина, зарекомендовавшего себя в клиническом применении как препарат выбора [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. В среднем эффективность применения терлипрессина при ГРС 1-го типа составляет 40-50% [9, 19]. Использование вазоконстрикторов изучено только в комбинации с внутривенным введением альбумина, то есть следует рассматривать совместное применение данных препаратов.

В отсутствие положительной динамики в виде снижения креатинина сыворотки на 25% в течение 3 дней следует повысить рекомендуемую начальную дозу терлипрессина – 1 мг каждые 4-6 часов – до 2 мг с такой же периодичностью приема. Средняя продолжительность применения терлипрессина составляет 14 дней, длительность терапии напрямую зависит от исходного повышения уровня креатинина. Превышать длительность двухнедельного курса терапии не рекомендуется.

Для пациентов с ранним рецидивом ГРС 1-го типа терлипрессин является препаратом выбора с доказанной эффективностью. Важнейшим обоснованием применения терлипрессина служат достоверные данные повышения выживаемости. Так, результаты метаанализа, включающего восемь клинических исследований с совокупным участием 377 больных с ГРС, свидетельствуют о том, что применение терлипрессина способствовало снижению летальности в ближайший (госпитальный) и отдаленный период на 9-15%. Кроме того, было отмечено повышение выживаемости больных с ГРС при комбинированном применении низких доз терлипрессина (менее 4 мг/сут) и альбумина [20].

### 2. Альтернативные схемы применения вазоконстрикторов:

– октреотид (100-200 мкг 3 раза в сутки подкожно) + мидодрин (2,5-12,5 мг);

– октреотид (100-200 мкг 3 раза в сутки подкожно) + норэпинефрин (0,5-3 мг/ч внутривенно).

Указанные схемы возможны к применению только в комбинации с альбумином в адекватных дозах. В первые 3 дня лечения альбумин в комбинации с вазоконстрикторами вводится в дозе 1 г/кг/сут, далее – 40 г/сут. В случае диагностирования СБП доза альбумина в первые 3 дня лечения составляет 1,5 г/кг/сут, далее 1 г/кг/сут до разрешения СБП; максимальная суточная доза альбумина – 100 г.

### 3. Антибактериальная терапия

При наличии признаков бактериальной инфекции (кровь, моча) следует незамедлительно назначить антибиотики широкого спектра действия. У пациентов, получающих профилактический курс антибактериальных препаратов, терапия должна быть продолжена. Назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия эмпирически, без установления источника инфекции, при ГРС 1-го типа в настоящее время не рекомендовано (C1).

Профилактически антибиотики должны быть назначены всем пациентам с асцитом и подозрением на ГРС в отсутствие признаков СБП. В этом случае, как и у пациентов с купированными проявлениями СБП, препаратом выбора служит норфлоксацин (400 мг/сут). Альтернативными препаратами являются цiproфлоксацин (750 мг 1 раз в сутки) или ко-тримоксазол (сульфаметоксазол 800 мг/сут + триметоприм 160 мг/сут). При низком содержании белка в асцитической жидкости (менее 15 г/л) данное состояние расценивается как фактор риска развития СБП, что требует профилактического назначения норфлоксацина в дозе 400 мг/сут.

При диагностировании СБП незамедлительно назначается эмпирическая антибиотикотерапия.



Препаратами выбора являются цефалоспорины 3-4-го поколения в дозе 4 г/сут с обязательным проведением повторного диагностического парацентеза через 48 часов и на 5-е сутки применения антибиотиков для контроля эффективности антибактериальной терапии. Антибиотикотерапия при СБП проводится только в комбинации с альбумином (внутривенно).

#### 4. Бета-адреноблокаторы

Относительно препаратов группы β-адреноблокаторов, которые рекомендованы для постоянного применения у пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода 2-4-й степеней, нет достоверных данных о необходимости отмены или продолжения терапии (B1).

#### 5. Парацентез

Нет данных, свидетельствующих против проведения парацентеза с адекватным возмещением альбумина у пациентов с асцитом 3-й степени при развитии ГРС 1-го типа. Данный метод может быть основным при симптоматической терапии для разрешения дискомфорта пациента (B1).

### Альтернативные методы лечения

Применение альтернативных методов не имеет доказанной большей эффективности, так как прицельные клинические исследования их сравнения с применением вазоконстрикторов не проводились, но они всегда могут быть рассмотрены у пациентов с непереносимостью и/или наличием противопоказаний к применению терлипрессина. К альтернативным методам относятся:

- трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (англ. transjugular intrahepatic portosystemic shunt – TIPS);
- гемодиализ;
- гемофильтрация;
- альбуминовый диализ при помощи молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (англ. molecular absorbent recirculating system – MARS);
- система экстракорпоральной поддержки функции печени Prometheus;
- трансплантация печени при лечении ГРС 1-го типа – метод выбора, который повышает выживаемость до 65%. Все пациенты с этим заболеванием имеют приоритет в листе ожидания из-за высокого риска летального исхода;
- трансплантация печени рекомендована также как метод выбора при лечении ГРС 2-го типа.

### Критерии эффективности лечения гепаторенального синдрома

Критериями эффективности служат:

- достижение целевого значения креатинина – ниже 133 ммоль/л на фоне проводимой терапии

комбинацией терлипрессина и альбумина в течение 14 дней;

- изменения клинико-лабораторных показателей: снижение креатинина сыворотки, повышение артериального давления, увеличение объема выделяемой мочи, повышение показателя натрия сыворотки.

### Правила мониторингования

Пациенты с установленным ГРС должны подвергаться тщательному мониторингу для оценки таких клинико-лабораторных данных, как подсчет диуреза, определение баланса жидкости (объем выпитой + внутривенной жидкости / объем диуреза), показатели гемодинамики (частота сердечных сокращений, артериальное давление), температура тела, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, натрий, калий, билирубин общий, аланинаминотрансфераза, альбумин), клинический анализ мочи, суточная экскреция натрия и калия.

Идеальным считается наблюдение пациента с ГРС в палате или отделении интенсивной терапии. В таких условиях возможность мониторингования ЦВД поможет избежать гиперволемии (A1).

### ПРОГНОЗ

Важность диагностики ГРС и его деления на типы обусловлена в первую очередь тем, что нарушение почечной функции у больных с асцитом сопровождается высоким риском летального исхода. В отсутствие противопоказаний эти пациенты рассматриваются как первоочередные кандидаты для трансплантации печени.

Риск летального исхода при развитии ГРС 1-го типа составляет 80% в течение 90 дней; как правило, медиана летальности приходится на госпитальный период – до 30 дней [21, 22]. Для расчета риска летального исхода при ГРС 2-го типа принято руководствоваться соответствующими значениями шкалы MELD, что укладывается в диапазон от 1,9 до 71,3% смертности [23]. Ниже представлен прогноз летальности в зависимости от индекса MELD в баллах:

Более 40 баллов . . . . .	71,3% трехмесячной летальности
30-39 баллов . . . . .	52,6% – “–
20-29 баллов . . . . .	19,6% – “–
10-19 баллов . . . . .	6,0% – “–
Менее 9 баллов . . . . .	1,9% – “–

Для упрощения диагностики жизнеугрожающих состояний у больных циррозом печени сотрудниками научно-исследовательского отдела гепатологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения



# РЕМЕСТИП®

Терлипрессин

*Спассти пациента стало легче!*



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

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

нения г. Москвы разработана программа для персонального компьютера Hepatology Score©2014 (HepS©), которая является доступным инструментом «рабочего стола» врача амбулаторной и стационарной практики<sup>1</sup>. Уникальность программы HepS© заключается в том, что это первый русскоязычный проект расчета диагностических и прогностических индексов (MELD, CTP, FENa, Lille Model и др.), а также терапевтических алгоритмов у больных с различными заболеваниями печени с позиции доказательной медицины. Доступ к пилотной версии программы HepS© реализуется через запрос по электронной почте HepScore@mail.ru.

### Предикторы неблагоприятного исхода при гепаторенальном синдроме

Рядом авторов выделены предикторы раннего летального исхода (до 30 дней):

- повышение общего билирубина сыворотки более 170 мкмоль/л расценивается как дополнительное эндогенное нефротоксичное действие;
- исходно высокие значения сывороточного креатинина (более 450 ммоль/л) рассматриваются как признак тяжелой труднокорректируемой почечной дисфункции и продолжающегося ГРС.

Такие пациенты имеют крайне неблагоприятный прогноз.

*Неблагоприятные предикторы ответа на терапию терлип্রেссином:*

- развитие ГРС по причине алкогольного гепатита ( $p < 0,001$ );
- высокий уровень креатинина сыворотки на момент начала терапии ( $p < 0,001$ );
- высокие значения индексов MELD ( $p = 0,03$ ), CTP ( $p = 0,05$ ) [24].

### ПРОФИЛАКТИКА

В отсутствие признаков СБП (при условии подтверждения данными исследования асцитической жидкости) всем пациентам с асцитом показано профилактическое назначение антибиотиков. Препаратом выбора является норфлоксацин (400 мг/сут), альтернативные препараты – ципрофлоксацин 750 мг 1 раз в неделю или ко-тримоксазол (сульфаметоксазол 800 мг/сут в комбинации с триметопримом 160 мг/сут). При низком содержании белка в асцитической жидкости (менее 15 г/л) показано применение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут, поскольку данное состояние расценивается как фактор развития СБП.

Пациентам с диагностированным СБП незамедлительно назначается эмпирическая антибиотикотерапия: препаратами выбора являются

цефалоспорины начиная с 3-го поколения в дозе 4 г/сут с обязательным проведением повторного диагностического парацентеза для контроля эффективности антибиотикотерапии через 48 часов и на 5-е сутки приема антибиотиков. Лечение СБП проводится только комбинацией антибиотиков с альбумином (A1). После разрешения СБП назначается профилактическая антибиотикотерапия (A1).

Применение в качестве профилактики пентоксифиллина (400 мг 3 раза в день в течение 4 недель) у пациентов с алкогольным гепатитом, по мнению ряда авторов [25], предотвращает развитие ГРС (B2), но не имеет доказательной базы при развитии ГРС у больных циррозом печени.

Учитывая низкую эффективность терапевтических мероприятий и плохой прогноз при развитии ГРС, все пациенты с асцитом 2-3-й степени рассматриваются как кандидаты на проведение трансъюгулярного внутривеночного шунтирования (TIPS) для хирургического симптоматического лечения и на донорскую или ортотопическую трансплантацию печени как радикального метода лечения. Следует подчеркнуть, что все пациенты с впервые выявленным асцитом должны быть поставлены в лист ожидания трансплантации печени (A1).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи медицины ГРС остается смертельным осложнением асцита, ассоциированным с циррозом печени, который имеет высокую частоту летальности, в том числе госпитальной (в пятнадцатидневный срок). В течение последних нескольких лет практически рекомендации для врачей по ведению больных с ГРС претерпели многочисленные изменения, и данные, приведенные в настоящей статье, суммируют современные диагностические подходы, принципы назначения лечебно-профилактических мероприятий и критерии их эффективности.

К сожалению, приходится констатировать, что в настоящее время в различных лечебных учреждениях Российской Федерации существуют разные подходы к диагностике и лечению больных с ГРС или при подозрении на него. В этой связи, на наш взгляд, требуются национальные рекомендации, в которых с позиции доказательной медицины будут представлены диагностические мероприятия и лечебно-профилактические алгоритмы по ведению пациентов с ГРС. Учитывая особенности организации системы здравоохранения в нашей стране, врачам, курирующим больных с декомпенсированными заболеваниями печени, с момента выявле-

<sup>1</sup> Hepatology Score – Chronic Hepatitis C (HepS©). Свидетельство на программу ЭВМ №2014617213 от 16.07.2014. Автор – А.А. Варламовичева.

ния первого эпизода асцита рекомендуется консультация трансплантолога с целью постановки пациента в лист ожидания трансплантации печени, так как развитие ГРС и других осложнений асцита сопряжено с высоким риском смерти.

### Литература

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417.
2. Runyon BA; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology.* 2004;39(3):841-56.
3. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341(6):403-9.
4. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48(6):2064-77.
5. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56(9):1310-8.
6. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, Alberino F, Gatta A. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1994;154(2):201-5.
7. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
8. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology.* 1996;23(1):164-76.
9. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1279-90.
10. Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Gut.* 1972;13(4):293-6.
11. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schnee-weiss B, Laggner A, Grimm G, Gerbes AL. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology.* 1991;101(4):1060-7.
12. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology.* 1998;27(1):35-41.
13. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology.* 1999;30(4):870-5.

### Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, содержащихся на страницах журнала.

14. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, Aberger A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranet JF. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2002;122(4):923-30.
15. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(6):935-44.
16. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005162.
17. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1360-8.
18. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P; TAHRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1352-9.
19. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology.* 2006;43(3):385-94.
20. Hiremath SB, Srinivas LD. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: a meta-analysis. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(1):54-60.
21. Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier R, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
22. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(6):1282-9.
23. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91-6.
24. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, Teuber P; Terlipressin Study Group. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol.* 2011;55(2):315-21.
25. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1637-48.



## ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

**Богомолов П.О., Мацевич М.В., Коблов С.В., Петраченкова М.Ю., Кокина К.Ю.**

*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация*

Несмотря на то что лечение пациентов с циррозом печени вирусной этиологии сопряжено с существенными трудностями, в большинстве выявляемых случаев есть шансы на проведение эффективной терапии. После постановки диагноза цирроза печени незамедлительно должна быть назначена и начата этиотропная терапия. При этом единственным доказанным и оправданным методом лечения является противовирусная терапия. Назначение гепатопротекторов с сомнительной эффективностью у данной категории больных существенно сокращает шансы на излечение, увеличивая вероятность неблагоприятных исходов. Выбор схемы противовирусного лечения напрямую зависит от этиологии заболевания, его стадии и степени компенсации функции печени. Использование для определения стадии цирроза печени общепризнанных шкал, таких как Child – Turcotte – Pugh и MELD, позволяет не только ориентироваться в многообразии современных схем терапии, но и определять прогнозы течения болезни, планировать выбор радикальных методов лечения.

**Ключевые слова:** цирроз печени вирусной этиологии, современная классификация, этиотропная терапия, показания, выбор препаратов противовирусной терапии.

### ANTIVIRAL THERAPY IN LIVER CIRRHOSIS

**Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Koblov S.V., Petrachenkova M.Yu., Kokina K.Yu.**

*Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation*

Management of patients with liver cirrhosis due to viral hepatitis is complicated; nevertheless, effective treatment is possible in the majority of diagnosed cases. Etiotropic treatment should be initiated as soon as liver cirrhosis is diagnosed. Antiviral therapy is the only evidence-based and justified treatment approach in such patients. Use of hepatoprotectors with doubtful efficacy significantly reduces chances of recovery and increases likelihood of poor outcomes.

During the choice of antiviral regimen, considerations must be given to disease etiology and stage as well as liver functional status. Generally accepted scales for staging of liver cirrhosis (e.g. Child-Turcotte-Pugh and MELD) are helpful in the choice of up-to-date therapy regimen, assessment of the disease prognosis and planning of radical interventions.

**Key words:** viral cirrhosis, modern classification, etiologic treatment, indications, the choice of drugs for antiviral therapy.

### ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени является причиной непрерывно возрастающей заболеваемости и смертности в экономически развитых странах, занимая 14-е место среди самых распространенных причин смерти во всем мире. Риск летального исхода от осложнений цирроза печени в течение первого года после постановки диагноза варьирует от 1 до 57% [1]. В глобальном масштабе от цирроза печени ежегодно умирают 1,03 млн, при этом на страны Европы приходится около 170 тыс. смертей [2], а на США – 33,5 тыс. [3]. Существенная часть подобных исходов связана с вирусной этиологией заболевания, несмотря на прочные позиции алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени.

Цирроз печени представляет собой динамический процесс, который часто поддается контролю с помощью современных терапевтических возмож-

ностей, направленных не только на профилактику смертельно опасных осложнений этого заболевания, но и на его излечение. Современная концепция в лечении пациентов с циррозом печени предполагает ранние превентивные вмешательства, способные стабилизировать прогрессирование заболевания, предотвратить или отсрочить клиническую декомпенсацию болезни и, следовательно, минимизировать необходимость в трансплантации печени.

Несмотря на существенные изменения в тактике ведения пациентов благодаря накопленной доказательной базе, диагноз цирроза печени в исходе вирусных гепатитов до сих пор ассоциирован с безнадёжностью ситуации. В клинической практике нередко единственным методом терапии являются так называемые гепатопротекторы, при этом на данный вид «терапии» расходуются огромные денежные средства. Только в одном 2013 г. в Российской Феде-

рации было продано гепатопротекторов на 12,9 млрд рублей, причем существенная доля этих средств (56-58% от общего объема продаж всех подобных субстанций) была потрачена на эссенциальные фосфолипиды. В том же году объем продаж препаратов противовирусной терапии составил всего 2,9 млрд рублей, что практически в 4,5 раза меньше, чем затраты на «пустышки-гепатопротекторы»<sup>1</sup>. Ложные надежды на положительное действие гепатопротекторов и убежденность в их мнимой эффективности лишают возможности излечить пациента, используя этиотропное лечение, каковым является только противовирусная терапия. В отношении эссенциальных фосфолипидов не только смущает отсутствие какой-либо доказательной базы эффективности и безопасности их применения у пациентов с вирусной патологией печени, но истораживают данные тех исследований, которые были проведены на других когортах больных и где по результатам лечения не было выявлено никаких положительных влияний на функцию печени в сравнении с плацебо. Напротив, было установлено, что при острых и хронических гепатитах (в том числе и вирусных) эссенциальные фосфолипиды противопоказаны из-за усиления холестаза и активности гистологического воспаления [4].

В этой связи очевидно: после верификации диагноза цирроза печени вирусной этиологии необходимо немедленно приступить к лечению, не забывая о возможности проведения противовирусной терапии. На стадии компенсированного цирроза печени эти возможности гораздо шире, однако осложнения заболевания существенно затрудняют и ограничивают проведение такого лечения. После появления первого осложнения цирроза значительно снижается выживаемость пациентов, при этом наиболее частыми причинами смерти являются кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, а также прогрессирование печеночной энцефалопатии [5].

<sup>1</sup> По данным Центра маркетинговых исследований и на основании информации из базы данных по фармацевтическим рынкам стран СНГ.

С учетом динамичности течения цирроза печени принято выделять пять стадий, соответствующих определенной форме болезни, причем такая субклассификация определяет и прогноз заболевания. На 1-й стадии – при компенсированном циррозе печени и отсутствии варикозно-расширенных вен пищевода – прогноз летальности в течение одного года составляет 1%. Ко 2-й стадии болезни относится компенсированный цирроз печени с наличием варикозно-расширенных вен пищевода. Эта стадия характеризуется 4%-м риском смерти в течение одного года. На 3-й стадии заболевания, включающей декомпенсированный цирроз печени с наличием асцита, ежегодный риск смертельного исхода увеличивается до 20%. При 4-й стадии, когда имеется декомпенсированный цирроз печени и анамнез кровотечения из варикозных вен пищевода, годовая летальность составляет 57%. Наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной является 5-я стадия цирроза печени, предполагающая наличие инфекционных осложнений и развитие почечной недостаточности. На этой стадии прогнозируется 67%-я смертность в течение первого года после декомпенсации [6].

Общепринятой на сегодняшний день классификацией цирроза печени остается шкала Child – Turcotte – Pugh (табл. 1), позволяющая оценить печеночно-клеточную функцию и прогноз заболевания [7]. При сумме баллов не более 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при наличии 12 и более баллов – всего около 2 месяцев. Для компенсированного цирроза печени характерно 5-6 баллов (при этом сумма в 6 баллов чаще всего устанавливается за счет повышения уровня билирубина или уменьшения протромбинового индекса). При субкомпенсированном циррозе печени сумма составляет 7-9 баллов, при декомпенсированном – 10-15.

Другая оценочная шкала – MELD (Model for End-stage Liver Disease – модель для терминальных стадий заболеваний печени) была разработана в 2002 г. в США для определения очередности проведения

**Богомолов Павел Олегович** – канд. мед. наук, зав. гепатологическим отделением консультативно-диагностического отдела МОНИКИ, руководитель Московского областного гепатологического центра. **Мациевич Мария Владиславовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ. **Коблов Сергей Вячеславович** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ. **Петраченкова Мария Юрьевна** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ. **Коккина Ксения Юрьевна** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ.

**Для корреспонденции:** Мациевич Мария Владиславовна – 127349, г. Москва, Алтуфьевское ш., 92-347, Российская Федерация. Тел.: +7 (925) 100 51 22. E-mail: macievich@gmail.com

**Bogomolov Pavel Olegovich** – MD, PhD, Head of the Hepatology Department, Consulting and Diagnostic Department, MONIKI, Head of the Moscow Regional Hepatoly Center. **Matsievich Mariya Vladislavovna** – MD, PhD, researcher of the Department of Gastroenterology and Hepatology, MONIKI. **Koblov Sergey Vyacheslavovich** – MD, physician-gastroenterologist of the Hepatology Department, Consulting and Diagnostic Department, MONIKI. **Petrachenkova Mariya Yur'evna** – MD, physician-gastroenterologist of the Hepatology Department, Consulting and Diagnostic Department, MONIKI. **Kokkina Kseniya Yur'evna** – MD, physician-gastroenterologist of the Hepatology Department, Consulting and Diagnostic Department, MONIKI.

**Correspondence to:** Matsievich Mariya Vladislavovna – 347-92 Altuf'evskoe sh., Moscow, 127349, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 100 51 22. E-mail: macievich@gmail.com

Таблица 1

**Интегральная оценка тяжести цирроза печени и степени его компенсации по шкале Child – Turcotte – Pugh**

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия	отсутствует	1-2-я стадия	3-4-я стадия
Асцит	отсутствует	умеренный	выраженный
Сывороточный билирубин, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34-51 (2-3)	>51 (>3)
Сывороточный альбумин, г/л	>35	28-35	<28
МНО (протромбиновое время, с)	<1,7 (1-4)	1,7-2,2 (4-6)	>2,2 (>6)

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 2

**Оценка выживаемости пациентов с циррозом печени по шкале MELD**

Баллы	Степень тяжести	Прогноз выживаемости
6-10	легкая	более 10 лет
11-18	умеренная	примерно 3-5 лет
19-24	тяжелая	менее 1 года
25-39	критическая	менее 3 месяцев
40 и более	терминальная	менее 2 недель

трансплантации печени в зависимости от тяжести состояния пациентов с циррозом печени [8]. Результат, выражаемый также в баллах, строится на основании суммы логарифмов таких показателей, как креатинин, международное нормализованное отношение и уровень общего билирубина. Эта шкала является довольно чувствительным инструментом прогнозирования вероятности смертельного исхода в определенный временной промежуток (табл. 2). Сравнивая две шкалы, следует отметить, что прогностическая ценность повсеместно используемой шкалы Child – Turcotte – Pugh существенно уступает шкале MELD [9, 10]. Использование обеих шкал позволяет не только определить очередность пациентов в листе ожидания на трансплантацию печени, но и выбрать тактику противовирусной терапии, учитывая все возможные риски [11].

**ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

Цирроз печени, обусловленный вирусным гепатитом С (HCV), приводит к декомпенсации функции печени в 6% случаев в год, при этом в течение года вероятность умереть от осложнений цирроза печени у таких пациентов составляет 4%. На долю формирования гепатоцеллюлярной карциномы приходится от 1,4 до 3,3% в год [12]. Отсутствие регулярного скрининга на наличие гепатоцеллюлярной карциномы у этих больных зачастую исключает возможность резецирования опухоли из-за диагно-

стирования рака на этапе разрастания большого количества очагов размерами более 3 см.

При наличии противопоказаний к проведению противовирусной терапии единственным шансом больного на жизнь является трансплантация печени. Однако в Российской Федерации выполняется удручающе мало операций по пересадке печени относительно числа больных, в такой операции нуждающихся, – то есть тех, кто внесен в лист ожидания. Если в США каждый год проводится 5000 трансплантаций печени, то в России – лишь 100 [13].

Согласно современным рекомендациям, пациенты с компенсированным циррозом печени HCV-этиологии могут лечиться в стандартном режиме пегилированным интерфероном альфа (ПЕГ-ИНФ- $\alpha$ ) и рибавирином, однако при этом мониторинг наличия нежелательных явлений должен быть более скрупулезным [14]. При субкомпенсированном циррозе печени HCV-этиологии интерферонотерапия может быть начата с низких доз. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии или 3-4-й стадии по используемой субклассификации должны быть поставлены в лист ожидания трансплантации печени. При использовании шкалы MELD для постановки в лист ожидания необходимо наличие как минимум 15 баллов.

В Российской Федерации до 2012 г. единственной схемой противовирусной терапии, эффективность которой была доказана и признана во всем мире как стандарт лечения, являлась комбинация ПЕГ-ИНФ- $\alpha$  и рибавирина, но шансы достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с циррозом печени были невелики: около 22-43% [15]. Существенное сокращение вероятности излечения (до 22%) отмечается при пролонгировании терапии в связи с отсутствием быстрого и полного раннего вирусологического ответа [16]. Тем не менее шанс получения положительного эффекта от противовирусной терапии должен быть использован всегда.

На сегодняшний день в мире, в том числе и в России, зарегистрирован новый класс препаратов, представители которого являются третьим компонентом, добавленным к стандартной терапии, –

ингибиторы протеазы вируса гепатита С. Это первые препараты с прямым противовирусным действием – теллапревир и боцепревир. Тройная комбинация – ПЕГ-ИНФ- $\alpha$ , рибавирин и ингибитор протеазы вируса гепатита С – позволяет до 75-80% увеличить вероятность излечения пациентов с 1-м генотипом вируса. Однако такая терапия не лишена недостатков – ряда нежелательных явлений, развитие которых диктует необходимость отмены лечения, особенно у лиц с циррозом печени. Среди таких нежелательных явлений следует отметить развитие анемии и появление кожных симптомов (сыпь, зуд). В первом случае основным шагом по крайней мере к стабилизации ситуации является снижение дозы рибавирина. Подчеркнем: доза теллапревира и боцепреввира должна оставаться неизменной, несмотря на редукцию доз препаратов стандартной терапии. Для увеличения вероятности успеха лечения весьма важно достижение максимальной возможности сохранения пациента на полнодозовой противовирусной терапии. У больных циррозом печени HCV-этиологии для улучшения качества жизни и сохранения возможности интерферонотерапии могут быть использованы препараты на основе факторов роста. Однако F. Poordad и соавт. в своем исследовании продемонстрировали отсутствие различий в эффективности противовирусной терапии у пациентов на фоне снижения дозы рибавирина по сравнению с пациентами, которым назначался эритропозитин [17].

Выбор тройной противовирусной терапии не всегда бывает оправданным. Как показали результаты недавно проведенного исследования CUPIC (Compassionate Use of Protease Inhibitors in Viral C Cirrhosis) [18], дизайн которого был приближен к реальной клинической практике, уровень тромбоцитов менее 100 000 и альбумина менее 35 г/л дает ничтожно малые шансы на излечение, при этом имеется высокая вероятность тяжелых осложнений и декомпенсации функции печени. Так, вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа в подобных ситуациях не превышает 12%, а риск развития серьезных осложнений составляет 51%.

Эффективность противовирусной терапии зависит также от варианта ответа на предшествующее лечение. Максимальная вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа на фоне тройной терапии отмечена у лиц с предшествующим рецидивом – появлением рибонуклеиновой кислоты (RNA) HCV после окончания терапии (в периоде наблюдения). Меньше шансов на успех было у пациентов с частичным ответом на предыдущее лечение, то есть снижением вирусной нагрузки на 2 и более десятичных логарифма относительно исходного уровня через 12 недель лечения при сохранении определяемого уровня вiremии. Крайне низкая ве-

роятность излечения, несмотря на применение трех препаратов противовирусной терапии, отмечена у пациентов с отсутствием ответа на предыдущее лечение. Это та категория пациентов, у которых HCV RNA сохранялась через 12 недель лечения, что послужило поводом для отмены терапии.

Таким образом, трехкомпонентная противовирусная терапия с применением ингибиторов протеазы показана только при компенсированном циррозе печени, причем сумма баллов по шкале Child – Turcotte – Pugh не должна превышать 5. При 6 баллах по данной шкале следует рассматривать стандартную терапию в качестве оптимального пути достижения устойчивого вирусологического ответа.

При наличии субкомпенсированного цирроза печени (7-9 баллов по шкале Child – Turcotte – Pugh) проведение полноценной комбинированной противовирусной терапии оказывается невозможным. В этих случаях для предотвращения прогрессирования заболевания используется лечение в режиме LADR (low accelerated dose regimen): пациенту назначают «короткий» интерферон в дозе 500 000 ME 1 раз в неделю в монорежиме, ПЕГ-ИНФ- $\alpha$ -2b в дозе 0,5 мкг/кг/нед или ПЕГ-ИНФ- $\alpha$ -2a в дозе 90 мкг/нед. При оптимальной переносимости интерферонотерапии дозу препаратов увеличивают в 2-3 раза, в последующем доводя ее до полноценной, а если получен ранний вирусологический ответ, к лечению добавляют рибавирин. Эффективность такой терапии, по данным разных авторов, может достигать 13% для больных с 1-м генотипом и 50% – для пациентов со 2-м и 3-м генотипом [19]. Кроме того, вне зависимости от степени компенсации цирроза печени решающим в выборе той или иной схемы противовирусной терапии является уровень тромбоцитов. Тромбоцитопения средней и тяжелой степени исключает назначение интерферонов в полной дозе.

Таким образом, у больных субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии в схеме комбинированной терапии не рекомендуется использование «коротких» интерферонов, за исключением случаев назначения LADR-терапии. У таких больных лечение в монорежиме не проводится: ни ПЕГ-ИНФ- $\alpha$ , ни рибавирином, ни препаратами прямого противовирусного действия.

По прогнозам, полученным на основании проведенных клинических исследований, в ближайший год в России будет зарегистрирована безынтерфероновая противовирусная терапия, которая, вероятно, вытеснит тройную терапию благодаря более высоким шансам на излечение при минимальном количестве и степени выраженности побочных эффектов. Так, проведенное исследование SAPPHERE-II (The Storage and Proper Post-Harvest Improvements for Resource Efficiency Phase II) показало, что у ранее ле-



чившихся пациентов с гепатитом С 1-го генотипа достигнуты высокие значения вирусологического ответа на полностью безынтерфероновом пероральном режиме терапии при использовании комбинации из трех препаратов – паритапревира, омбитасвира или дасабувира в сочетании с рибавирином [20]. Эффективность двенадцатинедельного лечения таких больных составила 92%, а наиболее значимыми побочными эффектами были головная боль, утомляемость и тошнота. Пока единственной официально зарегистрированной безынтерфероновой терапией гепатита С 1-го генотипа в США является комбинация софосбувира и рибавирина.

### **ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В**

Приблизительно у 2-5% пациентов в год с компенсированным циррозом печени HBV-этиологии формируется декомпенсация заболевания с появлением асцита, печеночной энцефалопатии и развитием желудочно-кишечного кровотечения [21]. Прогноз пятилетней выживаемости пациентов с декомпенсированным циррозом печени HBV-этиологии составляет 14-35% (у пациентов с компенсированным циррозом печени – 84%) [22]. Поскольку риск прогрессирования заболевания тесно связан с уровнем дезоксирибонуклеиновой кислоты (DNA) HBV, эффективная противовирусная терапия способна стойко подавить репликацию вируса и, как следствие, стабилизировать функцию печени, существенно повысить выживаемость [23].

В связи с высокой частотой нежелательных явлений, в частности миелосупрессии, ограниченным сроком терапии, недостаточно высокой противовирусной активностью и риском декомпенсации функции печени использование пегилированных интерферонов у этой категории больных противопоказано. Препаратами первой линии для длительной супрессии HBV DNA при компенсированном циррозе печени являются аналоги нуклеозидов и нуклеотидов – энтекавир и тенофовир [24]. Разрешенная суточная доза энтекавира у больных с декомпенсированным циррозом печени составляет 1 мг (вместо 0,5 мг у пациентов с компенсированным заболеванием). В проведенных исследованиях было показано, что оба препарата эффективны и безопасны у больных с декомпенсированным циррозом печени HBV-этиологии [25, 26, 27]. Таким больным рекомендуется пожизненная терапия для достижения и поддержания стойкой авиремии, существенно снижающей риск прогрессирования заболевания. При лечении пациентов с декомпенсированным тяжелым циррозом печени некоторыми аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, особенно энтекавиром, описаны случаи лактатацидоза (индекс MELD > 20)

[28], что требует постоянного мониторинга клинико-лабораторных признаков этого состояния. Кроме того, у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин доза всех аналогов нуклеозидов/нуклеотидов должна быть снижена.

При декомпенсированном циррозе печени на фоне терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов клиническое улучшение может наступить уже через 3-6 месяцев. В таких случаях можно избежать трансплантации печени. У некоторых больных с тяжелым заболеванием печени и высоким суммарным баллом по шкале Child – Turcotte – Pugh или MELD отмечается непрерывное прогрессирование печеночной недостаточности. Для этих больных прямым показанием является трансплантация печени [29], при этом терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов с подавлением репликации HBV DNA снижает риск рецидива HBV-инфекции в трансплантате [30]. Назначение ламивудина в комбинации с иммуноглобулином против гепатита В (HBIG) рекомендуется всем HBsAg-положительным больным до трансплантации печени при HBV-ассоциированной терминальной печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциноме для достижения наиболее низкого уровня HBV DNA. Такая тактика снижает риск инфекции в трансплантате до уровня менее 10% [31, 32].

### **ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ D**

Крайне сложной задачей остается тактика лечения больных циррозом печени, обусловленным вирусным гепатитом D (HDV), вследствие высокой скорости прогрессирования заболевания, крайне малой эффективности лечения и высокой частоты неблагоприятных исходов болезни. По данным ряда наблюдений, формирование гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с коинфекцией HBV и HDV наблюдается практически в четверти случаев, а показатели пятилетней смертности вдвое выше по сравнению с пациентами с моноинфекцией HBV [33]. В настоящее время одобренной схемой лечения таких пациентов является применение ПЕГ-ИНФ-α. Частота устойчивого вирусологического ответа на фоне терапии ПЕГ-ИНФ-α в течение 48 недель колеблется от 10 до 23% [34], причем данный показатель является суммарным для отражения эффективности терапии пациентов как с хроническим гепатитом D, так и с циррозом печени HDV-этиологии. На долю излечившихся пациентов с циррозом печени приходится лишь от 2,5 до 4,9% [35]. Как показали результаты исследований, увеличение продолжительности терапии ПЕГ-ИНФ-α не приводит к существенному повышению частоты устойчивого вирусологического ответа [36]. Были предприняты попытки высокодозной терапии рекомбинантным интерфероном-α-2b (9 000 000 ЕД 3 раза

в неделю или 5 000 000 ЕД ежедневно в течение 1 года и более) [37]. Эта тактика дала положительные результаты лишь в процессе лечения – достижение биохимического и вирусологического ответов (нормализация аланинаминотрансферазы и отсутствие определения HDV RNA). Использование «коротких» интерферонов оказалось менее оправданным из-за высокой частоты рецидивов инфекции после окончания лечения [38].

Тупиковая ситуация в терапии дельта-инфекции не остановила поиски новых агентов, способных разрушить барьеры на пути к излечению. Новейшей разработкой в этой области является препарат Мирклудекс Б, обладающий активностью против HBV. Его можно охарактеризовать как ингибитор проникновения вирусных частиц внутрь клетки. Предполагаемый механизм действия препарата заключается в его способности прочно связываться со специфическими рецепторами к HBV, расположенными на поверхности клеток печени, и тем самым не позволять вирусным частицам проникать внутрь гепатоцита. В настоящее время исследуются возможности лечения пациентов с HDV-инфекцией препаратом Мирклудекс Б совместно с ПЕГ-ИНФ-α. Вероятно, элиминация инфицированных клеток под действием ПЕГ-ИНФ-α и синергический эффект Мирклудекса Б, направленный на блокаду входа инфекционных частиц в новый гепатоцит, помогут справиться с распространением инфекции.

#### Литература

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
3. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012;61(6):1-51.
4. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(11):1765-72.
5. Chung GE, Lee JH, Kim YJ. Does antiviral therapy reduce complications of cirrhosis? *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7306-11.
6. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiades D, Morabito A, Burroughs AK. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*. 2012;56(4):810-8.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После верификации диагноза цирроза печени вирусной этиологии единственным в настоящее время и безотлагательным решением является назначение противовирусной терапии. Лечение заболевания на стадии компенсированной функции печени предоставляет довольно широкий выбор используемых схем терапии и позволяет рассчитывать на высокую вероятность излечения. Единственным доказанным вмешательством, способным остановить процесс прогрессирования заболевания печени и повысить выживаемость пациентов, является длительная супрессия репликации гепатотропного вируса при хронической HBV-инфекции с достижением устойчивого вирусологического ответа при циррозе печени HCV-этиологии. Научные достижения в области фармацевтики последних лет позволили расширить спектр препаратов противовирусной терапии и добиться большей эффективности лечения. Таким образом, шансы на излечение цирроза печени вирусной этиологии, которые появляются при применении препаратов противовирусной терапии, должны быть использованы всегда. Только подобная тактика позволяет рассчитывать на избавление от цирроза печени или стабилизацию компенсации функции печени, а также минимизировать вероятность развития жизнеугрожающих осложнений заболевания.

7. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1079-89.
8. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, Merion R, Wolfe R, Turcotte J, Teperman L. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*. 2002;8(9):851-8.
9. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):580-5.
10. Flores-Rendón AR, González-González JA, García-Compean D, Maldonado-Garza HJ, Garza-Galindo AA. Model for end stage of liver disease (MELD) is better than the Child-Pugh score for predicting in-hospital mortality related to esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol*. 2008;7(3):230-4.
11. Lau T, Ahmad J. Clinical applications of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in hepatic medicine. *Hepat Med*. 2013;5:1-10.
12. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553-62.

13. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: Медицинское информационное агентство; 2008. (Got'e SV, Konstantinov BA, Tsiurul'nikova OM. Liver transplantation. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. Russian).
14. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottitil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631-40.
15. Arnaud C, Trépo C, Petit MA. Predictors of the therapeutic response in hepatitis C. A 2013 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(1):12-7.
16. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, Di Stefano R, Craxi A. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2007;47(4):484-91.
17. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, Lee SS, Calleja JL, Brown RS Jr, Craxi A, Wedemeyer H, Nyberg L, Nelson DR, Rossaro L, Balart L, Morgan TR, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Deng W, Koury KJ, Pedicone LD, Dutko FJ, Burroughs MH, Alves K, Wahl J, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; Protocol 6086 Investigators. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection – a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1035-1044.e5.
18. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Alric L, Raabe JJ, Zarski JP, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Chazouilleres O, Abergel A, Guyader D, Metivier S, Tran A, Di Martino V, Causse X, Dao T, Lucidarme D, Portal I, Cacoub P, Gournay J; CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-142.e4.
19. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology*. 2005;42(2):255-62.
20. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1604-14.
21. Chen YC, Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study. *Hepatol Int*. 2007;1(1):267-73.
22. McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection. *Med Clin North Am*. 2014;98(1):39-54.
23. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S72-84.
24. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
25. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52(2):176-82.
26. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, Chang TT, Horban A, Wang C, Kwan P, Buti M, Prieto M, Berg T, Kitrinou K, Peschell K, Mondou E, Frederick D, Rousseau F, Schiff ER. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011;53(1):62-72.
27. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Peng CY, Myers RP, Brown RS Jr, Jeffers L, Tsai N, Bialkowska J, Tang S, Beebe S, Cooney E. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology*. 2011;54(1):91-100.
28. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, Sarrazin C. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009;50(6):2001-6.
29. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012;57(2):442-50.
30. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int*. 2009;29(9):1294-305.
31. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:55-62.
32. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann H, Samuel D, Zeuzem S, Villeneuve JP, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Brosgart C, Chuck S; Adefovir Dipivoxil Study 45 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007;13(3):349-60.
33. Price J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. *Top Antivir Med*. 2014;21(5):157-63.
34. Tugui L, Dumitru M, Iacob S, Gheorghe L, Preda C, Dinu I, Becheanu G, Dumbrava M, Nicolae I, Andrei A, Lupu A, Diclescu M. The efficacy of the Peginterferon treatment in chronic hepatitis HDV and compensate liver cirrhosis. *Rev Med ChirSoc Med Nat Iasi*. 2014;118(2):368-75.
35. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H; HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60(1):87-97.
36. Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, McBurney R, Schmid P, Albrecht J, Kleiner DE, Ghany MG, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):93-104.
37. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat*. 2007;14 Suppl 1:58-63.
38. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749-56.

## АНТИБИОТИКАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ И АНТИБИОТИКАССОЦИИРОВАННЫЕ КОЛИТЫ

**Белоусова Е.А.**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В статье приведены наиболее современные данные об антибиотикассоциированных поражениях кишечника. Рассматриваются вопросы эпидемиологии и этиологических микробных факторов антибиотикассоциированной диареи и псевдомембранозного колита. Приведены варианты клинической картины заболеваний после использования антибиотиков. Подробно рассматриваются методы диагностики с указанием наиболее чувствительных и информативных тестов. Детально разбираются вопросы лечения разных вариантов антибиотикассоциированных поражений.

**Ключевые слова:** антибиотикассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, эпидемиология, диагностика, лечение

### ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA AND ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS

**Belousova E.A.**

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

The article presents most recent data on antibiotic-associated intestinal disorders. The author reviews epidemiology and causative microorganisms in antibiotic-induced diarrhea and pseudomembranous colitis as well as clinical variants of antibiotic-associated disorders. Diagnosis methods are described at length with special attention to most sensitive and informative tests. Treatment of different clinical variants of antibiotic-induced disorders is discussed in detail.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, epidemiology, diagnosis, treatment.

Широкое использование антибактериальных средств привело к развитию нового класса заболеваний, связанных с негативным влиянием антибиотиков на слизистую оболочку кишечника и кишечную микробиоту. Все поражения кишечника, ассоциированные с приемом антибиотиков, могут быть разделены на несколько типов в зависимости от тяжести клинико-эндоскопических проявлений и механизмов, их вызывающих. Обычно выделяют четыре варианта антибиотикассоциированных поражений кишечника (ААПК) [1]:

- антибиотикассоциированная диарея;
- псевдомембранозный колит;
- сегментарный геморрагический колит;
- mild illness (в точном переводе с англ. – «умеренное недомогание»).

**Антибиотикассоциированная диарея (ААД)**, в соответствии с положением Всемирной организации здравоохранения, определяется в тех случаях, когда в течение двух или более после-

довательных дней происходит три или более эпизодов неоформленного стула, развившихся на фоне или после применения антибактериальных средств [1, 2, 3]. Однако поражения кишечника часто не ограничиваются только диареей, и могут развиваться более или менее грубые нарушения целостности слизистой оболочки толстой кишки, воспаление, изъязвления, которые определяют как антибиотикассоциированные колиты.

**Псевдомембранозный колит (ПМК)** – самое тяжелое проявление ААПК. Хотя этот вид колита называют антибиотикассоциированным, по сути это острое инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмом *Clostridium difficile*. Антибиотики служат своего рода разрешающим фактором, подавляя нормальную микрофлору толстой кишки и создавая условия для роста и размножения *C. difficile* [4, 5, 6, 7].

**Сегментарный геморрагический колит (СГК)** встречается сравнительно редко и ассоциирован с микроорганизмом *Klebsiella oxytoca* [1, 8].



**Mild illness** – легкое или умеренное недомогание, проявляющееся незначительно выраженным нарушением стула после приема антибиотиков и не соответствующее классическому определению ААД [1]. Этот симптомокомплекс, по-видимому, обусловлен временным нарушением спектра нормальной кишечной флоры, частичным подавлением облигатных форм, но без роста конкретных патогенов или условно-патогенных микроорганизмов. Этому состоянию, вероятно, ближе всего подходит термин «синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке» (англ. bacterial overgrowth) или принятое в России понятие «дисбактериоз кишечника после приема антибиотиков» [9].

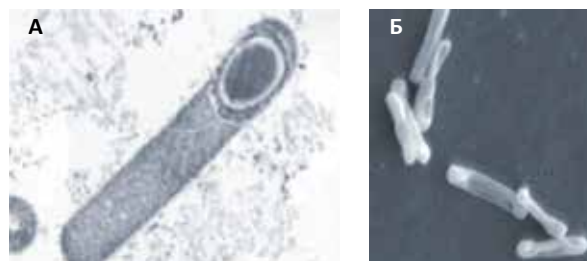
### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

В среднем ААПК, прежде всего ААД, встречаются у 5-30% лиц, получавших антибиотики [4]. Первоначальное представление о развитии ААД было связано с *C. difficile*. Бессимптомное носительство *C. difficile* в разных странах определяется у 1-3% здоровых лиц, в Японии достигает 15%, однако неизвестно, как это связано с предыдущим приемом антибиотиков. Данные о высеваемости *C. difficile* из фекалий больных с ААПК противоречивы. У больных с ААД этот микроорганизм выделяется в 20% случаев, а при наличии ПМК частота высеваания, по разным данным, составляет от 50 до 100%, при этом токсины А и В обнаруживаются у всех больных [4, 6, 7].

*C. difficile* – строго анаэробная грамположительная палочка, продуцирующая четыре токсина (рис. 1). В развитии заболевания и образовании псевдомембран главную роль играют токсины А и В [10, 11].

Токсин А – самый крупный из известных бактериальных протеинов (308 кД) – обладает свойствами как энтеротоксина, так и цитотоксина, что приводит к повреждению эпителиоцитов и активации секреции жидкости в просвет кишечника.

Токсин В – меньше по размеру (269 кД), но значительно более токсичный: в 1000 раз токсичнее многих известных экзотоксинов. Он демонстрирует выраженный цитотоксический эффект в культуре клеток, обусловленный нарушением полимеризации внутриклеточных филаментов актина.



**Рис. 1.** *C. difficile*: а – прямая, крупная, тонкая (0,5-1,9 × 3,0-16,9 мкм) бацилла; б – в мазках образует короткие цепочки из 2-6 бактериальных клеток

Выяснилось, что с *C. difficile* связано только 10-30% всех случаев ААПК [8]. Другие микроорганизмы, появляющиеся на фоне приема антибиотиков и угнетения нормальной интестинальной микрофлоры, – *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Candida* spp., *Escherichia coli* O157:H7 – способны вызывать ААД [4, 5, 6, 7, 9].

Что касается ПМК, то он в 100% случаев обусловлен *C. difficile* [1, 2, 7]. Заболевание может возникать спорадически, а может иметь массовый характер в замкнутых коллективах. Часто ПМК проявляется как внутрибольничная инфекция. В лечебных учреждениях при наличии одного заболевшего число случаев ПМК может увеличиваться по экспоненте. Путь заражения – фекально-оральный: инфицирование происходит при контакте с больными, персоналом, загрязненными предметами.

Частота СГК точно не известна, предположительно, она составляет около 4% всех случаев ААПК [1, 8].

Первые случаи развития ААД и ПМК были отмечены у больных, принимающих линкомицин и клиндамицин. Ранее считалось, что частота развития ААД при использовании этих антибиотиков составляет 10%, и у 1% из них возникает ПМК. В настоящее время линкомицин и клиндамицин относят к средствам с высоким риском развития ПМК [3, 5].

Высокая частота ААД и ПМК была отмечена при приеме ампицилина (5-10%), амоксицилина/клавуланата (10-25%), цефиксима и других

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ, главный гастроэнтеролог Московской области.

**Для корреспонденции:** Белоусова Елена Александровна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: + 7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

**Belousova Elena Aleksandrovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of the Chair of Gastroenterology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI; Principal Gastroenterologist of the Moscow Region.

**Correspondence to:** Belousova Elena Aleksandrovna – 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: + 7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

цефалоспоринов (15-20%). Частота кишечных поражений при использовании других антибиотиков существенно ниже. Так, макролиды и тетрациклин вызывают ААД (но не ПМК) у 2-5% больных, фторхинолоны – у 2%, ко-тримоксазол – менее чем у 1% больных. Не описано случаев ПМК после приема аминогликозидов и ванкомицина [5, 6, 11].

### ПАТОГЕНЕЗ

Основной механизм, посредством которого антибиотики вызывают повреждение кишечника, не связан с токсическим действием препаратов, а обусловлен угнетением резидентной интестинальной микрофлоры и размножением условно-патогенных микроорганизмов, продуцирующих цитотоксины и энтеротоксины. Бактериальные токсины оказывают целый ряд негативных действий. Они вызывают прямое повреждение кишечного эпителия, стимулируют секрецию воды и электролитов в просвет кишки. Колонизация тонкой кишки условно-патогенной флорой нарушает метаболизм желчных кислот и углеводов, а бактериальные токсины снижают активность мембранных пищеварительных ферментов в тонкой кишке, что ведет к нарушению переваривания. Макролидные антибиотики, прежде всего эритромицин, стимулируют синтез мотилина и таким образом способствуют усилению перистальтической активности. Вся совокупность указанных механизмов приводит в конечном итоге к развитию диареи и/или нарушению целостности кишечного эпителия и воспалению. При ААПК механизмы диареи включают четыре известных патофизиологических компонента [9]:

- секреторный (прямая стимуляция водно-электролитной секреции бактериальными токсинами);
- осмотический (нарушение полостного и мембранного пищеварения и накопление в просвете кишки осмотически активных субстанций в результате повреждения бактериальными токсинами ферментов щеточной каймы и нарушения гидролиза нутриентов в тонкой кишке);
- моторный (при приеме макролидов);
- экссудативный (при ПМК – вследствие воспаления и выделения в просвет кишки крови, слизи, гноя, белкового экссудата).

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина ААД обусловлена диарейным синдромом разной степени тяжести – от единичных эпизодов до тяжелой профузной диареи, но без повреждения слизистой оболочки кишечника и видимого воспаления. В тяжелых случаях развивается синдром мальабсорбции.

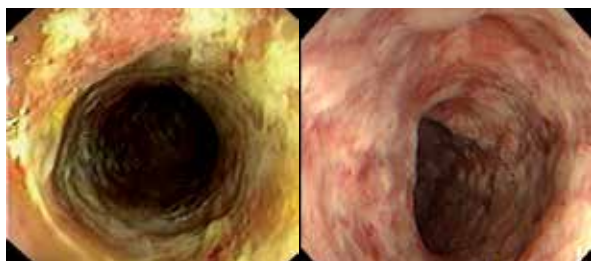
Для ПМК характерны диарея, часто с примесью слизи и крови, схваткообразная боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, в тяжелых случаях – прогрессирующая интоксикация и быстрое обезвоживание. Важно помнить, что симптомы могут появиться как после первого приема антибиотика, так и спустя несколько недель и даже месяцев после прекращения лечения. Выраженность клинических симптомов варьирует в зависимости от тяжести заболевания. Легкое течение ПМК, характеризующееся умеренно выраженной диареей при общем хорошем самочувствии больного, встречается редко. Обычно ПМК протекает довольно тяжело, со всеми описанными выше симптомами. Иногда наблюдается фульминантное холероподобное течение заболевания. Наиболее тяжело переносят ПМК пожилые пациенты в хирургических стационарах. Летальность в этих случаях достигает 40%. В качестве осложнений ПМК выступают тяжелый синдром мальабсорбции, токсическая дилатация толстой кишки, ее перфорация. Развитию дилатации способствует применение ингибиторов моторики (лоперамид, холинолитики), которые назначают для купирования диареи и болевого синдрома. Возможны рецидивы заболевания.

Клиническая картина СГК занимает промежуточное положение между ААД и ПМК, но значительно менее выражена, чем при ПМК. Характерна незначительная или умеренная диарея, возможна небольшая примесь крови в стуле, синдром эндотоксемии отсутствует, повышения температуры нет.

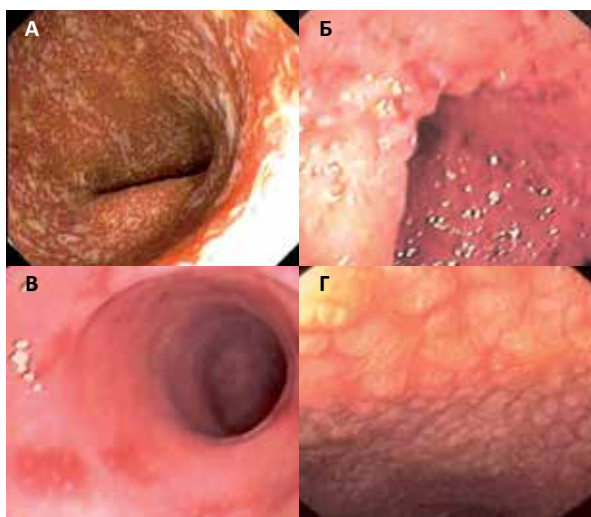
### ДИАГНОСТИКА

Диагноз ААПК можно заподозрить уже по анамнезу (связь с приемом антибиотиков) и клинической картине. Клинические симптомы могут появиться как в непосредственной связи с приемом антибактериальных препаратов, так и в отдаленном периоде – через несколько дней, недель и даже месяцев. Сведения об использовании пациентом антибиотиков необходимо иметь за 6 месяцев до появления симптомов болезни.

Для диагностики применяются эндоскопия с биопсией и микробиологические методы определения возбудителей: иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР), бактериологическое исследование кала. Обязательно проведение эндоскопического исследования (сигмоскопии или колоноскопии) с забором биопсийного материала. При ААД слизистая оболочка, как правило, не изменена. При ПМК на слизистой оболочке толстой кишки образуются характерные желтовато-белые или зеленоватые бляшки диаметром от 3-4 мм до нескольких сан-



**Рис. 2.** Эндоскопическая картина ПМК: диффузные и очаговые эрозивно-язвенные изменения слизистой и характерные сплошные желтоватые наложения – псевдомембраны



**Рис. 3.** Другие колиты (для сравнения): а – язвенный колит; б – иерсиниозный колит; в – герпес; г – цитомегаловирусный колит

тиметров. Сливающиеся бляшки приобретают вид мембран (псевдомембран), плотно спаянных со слизистой оболочкой [5, 6, 9, 11]. Эти изменения максимально выражены в дистальных отделах толстой кишки. Слизистая оболочка, окружающая мембраны, может быть не изменена, но чаще ярко гиперемирована и отечна (рис. 2, 3, 4). Иногда псевдомембраны имеют вид сплошного желтоватого налета и напоминают дифтерийные пленки. При гнойном расплавлении мембраны могут отторгаться, обнажая изъязвленную поверхность слизистой оболочки. Иногда при легком течении колита псевдомембраны могут отсутствовать, выявляется лишь картина катарального колита с гиперемией и полнокровием слизистой оболочки. Эти случаи относятся скорее к категории ААД, а не к ПМК. Поскольку типичные изменения больше всего выражены в прямой и сигмовидной кишке, для диагностики обычно достаточно сигмоскопии. Гистологическая картина неспецифична. В биоптатах обнаруживаются мелкие иногда сливающиеся поверхностные некрозы (рис. 5). Архитектоника

крипт не нарушена. Наличие характерных бляшек или мембран на слизистой оболочке в сочетании с клинической картиной, развившейся на фоне или после приема антибиотиков, позволяет с высокой степенью достоверности поставить правильный диагноз.

Эндоскопическая картина СГК характеризуется мелкоточечными или сливными геморрагиями на ограниченных участках слизистой оболочки толстой кишки [1, 8]. Отсутствуют типичные для ПМК псевдомембраны.

Для установления диагноза ААПК, вызванного *C. difficile*, крайне желательно иметь бактериологическое подтверждение, поскольку сходные клинические симптомы встречаются и при других заболеваниях. Однако данные о высеваемости *C. difficile* из фекалий больных с ААПК противоречивы. Микроб выделяется у 20% пациентов с диареей после антибактериальной терапии. При ПМК частота высеваания, по одним источникам, составляет 100%, по другим, получить культуру *C. difficile* даже при ПМК удается лишь у половины больных.

Бактериологическое исследование с выделением токсигенной культуры микроба остается «золотым стандартом», но редко используется из-за высокой стоимости и длительности проведения этого метода [12]. Обычно для скрининга используются более простые и быстрые диагностические тесты на выявление в кале токсинов А и В (или только токсина В как наиболее агрессивного). Широко применяются ИФА, иммунохроматографический тест (ИХТ), реакция латексной агглютинации (РЛА). Эти методы позволяют выявить токсины А и В, клостридиальную глутаматдегидрогеназу (основной антиген микроба); они высокоспецифичны, достаточно просты в проведении и дают быстрый ответ. Однако чувствительность ИФА и РЛА составляет всего 60-65%, а чувствительность ИХТ – 87% [4, 13]. В то же время около 34% пациентов без диареи после приема антибиотиков имеют положительные результаты теста на цитотоксин В [7].

К сожалению, недостаточно высокая чувствительность указанных методов не позволяет исключить наличие *C. difficile* при отсутствии токсинов в кале. При отрицательных результатах рекомендуется использовать имеющую самую высокую чувствительность и специфичность ПЦР-диагностику с определением микробных антигенов в кале. Однако в России этот метод пока применяется мало. В случае отрицательных результатов ПЦР наличие инфекции *C. difficile* можно исключить, но нужно помнить, что ААД может быть вызвана другими микроорганизмами.



В настоящее время рекомендуется использовать два подтверждающих друг друга метода и сопоставлять их результаты с клиническими и анамнестическими данными, поскольку ни один из методов не обладает стопроцентной чувствительностью и специфичностью. Так, Американское общество инфекционных заболеваний (Infections Disease Society of America – IDSA) предлагает использовать ИФА для скринингового определения токсинов клостридии, а затем подтверждать диагноз бактериологическим выделением токсигенной культуры [14].

При наличии характерной клинической и эндоскопической картины в случае ПМК выявление *C. difficile* необязательно. При СГК *C. difficile* и ее токсины не определяются, из фекалий высевается *Klebsiella oxytoca* [1, 8].

Суммируя вышесказанное, можно сформулировать несколько положений по диагностике ААПК.

1. **ААД:** связь с приемом антибиотиков, диарейный синдром в соответствии с определением. Эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки – без видимых отклонений от нормы. Определение возбудителя в кале крайне желательно. *C. difficile* и токсины этого микроорганизма определяются не всегда, что не снимает диагноза ААД, обусловленной *C. difficile*. Диагноз можно подтвердить методом ПЦР. Следует учитывать связь заболевания с другими возбудителями и необходимость их выявления.

2. **ПМК:** связь с приемом антибиотиков, диарейный синдром, кровь в стуле, лихорадка, интоксикация, характерные эндоскопические изменения. Обнаружение *C. difficile* любым методом желательно, но не обязательно.

3. **СГК:** связь с приемом антибиотиков, умеренно выраженная диарея, иногда с кровью, характерные для ПМК псевдомембраны отсутствуют, но на ограниченных участках слизистой оболочки толстой кишки видны мелкоочечные или сливные геморрагии. При исследовании кала отсутствуют *C. difficile* и ее токсины, из фекалий высевается *Klebsiella oxytoca*.

4. **Mild illness:** связь с приемом антибиотиков возможна, но не очевидна, нет стабильных клинических и эндоскопических симптомов. *C. difficile* и ее токсины, а также *Klebsiella oxytoca* не выявляются. При бактериологическом исследовании возможны разнообразные временные нарушения состава нормальной микрофлоры толстой кишки.

Дифференциальный диагноз ААПК проводится с язвенным колитом, болезнью Крона, инфекционными колитами и энтероколитами, амебной и бактериальной дизентерией.



Рис. 4. Резецированная толстая кишка больного с тяжелым ПМК. Слизистая сплошь покрыта желтоватыми плотными псевдомембранами

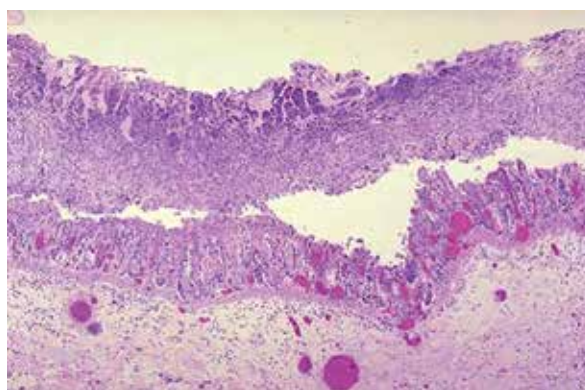


Рис. 5. Псевдомембранозный колит. Микроскопическая картина «вулканического повреждения» [11]

## ЛЕЧЕНИЕ

Обязательным условием успешного лечения любого варианта ААПК является немедленная отмена вызвавшего его антибиотика, что определяет инволюцию симптомов и прогноз заболевания. При клинически выраженной ААД без явлений колита или при подозрении на нее в большинстве случаев этой меры бывает достаточно. Диарея исчезает в течение 3-5 дней после отмены антибиотика. Целесообразно назначение препаратов на основе непатоогенных грибов *Saccharomyces boulardii* по две капсулы 3 раза в сутки в течение 7-10 дней [15].

При ПМК, в отличие от любого другого вида ААПК, этой меры недостаточно. Для подавления роста *C. difficile* необходимы антибактериальные средства, воздействующие преимущественно на анаэробную флору. Терапией первой линии считаются метронидазол и ванкомицин. Метронидазол применяют по 250 мг 4 раза в сутки в течение 7-10 дней. В отсутствие эффекта назначают внутрь ванкомицин, доза которого может варьировать от 500 мг до 2 г в сутки в зависимости от тяжести ПМК (срок лечения – 7-10 дней) [6, 11, 12, 14]. Последнее время для лечения ААПК стал применяться рифак-



симин, неабсорбируемый (<1%) при приеме внутрь антибиотик, достигающий высоких концентраций в слизистой оболочке и просвете кишечника [15]. В связи с низкой абсорбцией препарат не действует вне желудочно-кишечного тракта, поэтому имеет минимум побочных эффектов и хорошо переносится больными. Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериального действия против грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов, в том числе тех, которые вызывают ААПК. Возможность достичь высокой концентрации препарата в кишке приводит к быстрому подавлению *C. difficile* и элиминации ее токсинов. Доза варьирует от 200 мг 3 раза до 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

При тяжелом течении ПМК, рвоте, невозможности приема препаратов внутрь вводится внутривенно метронидазол (100 мл 0,5% раствора Метрогила 3-4 раза в сутки) или ванкомицин в терапевтической дозе. Эти препараты сравнимы по эффективности [5, 7, 11]. Что касается рифаксими-на, то таких сравнительных исследований пока не проводили. Указанная терапия считается стандартом лечения, однако она не всегда бывает успешна. Хороший эффект в качестве дополнительной меры дает *S. boulardii* по две капсулы 3 раза в течение 10-14 дней [16, 17, 18].

При тяжелом течении ААД и ПМК кроме базисного лечения показаны эффективные сорбенты (например, диоктаэдрический смектит) или пищевые волокна с сорбционными свойствами. Активно проводятся оральная и парентеральная регидратация, дезинтоксикация [14].

Возможны рецидивы ПМК, частота которых достигает 30%. При рецидивах используют повторные 7-10-дневные курсы ванкомицина, метронидазола или рифаксими-на. Иногда лечение продолжается несколько недель с постепенным снижением дозы. После курса антибиотиков для профилактики рецидива на длительный срок назначают *S. boulardii* или лактосодержащие пробиотики. В острую фазу заболевания следует избегать назначения антидиарейных средств группы лоперамида, а также других опиатов и холинолитиков, которые могут вызывать токсическую дилатацию толстой кишки. При развитии осложнений (токсическая дилатация, перфорация толстой кишки) проводится оперативное лечение. Методом выбора является колопротектомия.

Лечение СГК может проводиться рифаксимин-ом в стандартной дозе или *S. boulardii*. Mild illness не требует специального лечения.

## ПРОГНОЗ

Прогноз ААПК, в том числе ПМК, в целом благоприятный и зависит от своевременной диагнос-

тики, ранней отмены антибиотиков, вызвавших заболевание, быстрого начала адекватного лечения и тяжести заболевания. Менее благоприятный прогноз у пожилых больных.

## ПРОФИЛАКТИКА

Меры по предупреждению ААПК предполагают рациональное использование антибактериальных средств по строгим показаниям и немедленную отмену препарата при первых эпизодах диареи, еще до установления диагноза ААД. В период приема антибиотиков рекомендуется снижение углеводов в рационе, поскольку углеводные субстраты являются хорошей средой для размножения условно-патогенных бактерий, способных вызвать ААД. В качестве профилактики возможно применение *S. boulardii* и пребиотиков на фоне антибактериальной терапии или пробиотиков после ее окончания.

Среди пробиотиков предпочтительно использование многокомпонентных препаратов, содержащих нормальные штаммы резидентной флоры человека: лактобактерии, бифидобактерии и фекальные энтерококки. Особенно эффективны препараты на основе близкородственных бактериальных штаммов одного и того же вида, обладающих различными физиологическими эффектами. К таким средствам относятся новые в России мультиштабные пробиотики: РиоФлора Иммуно Нео и РиоФлора Баланс Нео. Другой препарат – VSL#3 – достаточно широко используется за рубежом, но не имеет пока хождения на российском рынке. В состав РиоФлоры Баланс Нео входят восемь компонентов: два штамма бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum* W23 и *Bifidobacterium lactis* W51) и шесть штаммов лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *L. salivarius* W24). РиоФлора Иммуно Нео содержит девять компонентов: кроме двух штаммов *Bifidobacterium lactis* (W51 и W52) введен дополнительно штамм *Bifidobacterium longum* W108, обладающий активным стимулирующим влиянием на иммуноглобулины, добавлен термофильный стафилококк (представитель нормальных кишечных энтерококков) и несколько изменен состав лактобактерий в сторону преобладания штаммов с более выраженным иммуномодулирующим действием. По-видимому, наиболее активной частью препаратов являются лактобактерии, поскольку они стабильны при прохождении через желудочно-кишечный тракт, в том числе через кислую среду желудка. Так, высокой выживаемостью в кислой среде обладают *Lactobacillus plantarum*, *acidophilus* и *rhamnosus*. Длительная высокая выживаемость в слизистой оболочке (по данным исследования биопатов слизистой оболочки толстой кишки) характерна

# РиоФлора

Инновационные пробиотики  
со специальной областью применения

Разрешено к применению у детей с 3-х лет



## 8 пробиотических штаммов

Единственный способ восстановить нормальный состав микрофлоры кишечника, в том числе и при приеме антибиотиков



## 9 пробиотических штаммов

Способствует укреплению иммунитета, в том числе и в период простуд



Мультиштаммовые пробиотики

РиоФлора

специально разработаны

для направленного действия

на трех уровнях:

- просвет кишечника
- слизистая кишечника
- иммунная система

<sup>1</sup> Листок-вкладыш РиоФлора Баланс Нео

<sup>2</sup> Листок-вкладыш РиоФлора Иммуно Нео

Дополнительную информацию вы можете получить на сайте: [www.rioflora.ru](http://www.rioflora.ru)

ООО «Такеда Фармасьютикалс» 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Т.: +7 495 933-55-11; Ф.: +7 495 502-16-25; [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов (в т.ч. сои и лактозы), острый панкреатит.  
Свидетельство о гос. регистрации: РиоФлора Баланс Нео № RU.7799.11.003.E.0108 20.06.12 от 29.06.2012 г.;  
РиоФлора Иммуно Нео № RU.7799.11.003.E.010819.06.12 от 29.06.2012 г.



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА

для *Lactobacillus plantarum* и *rhamnosus* [19, 20]. Это свойство особенно важно, так как содержащиеся в препарате штаммы действуют на трех уровнях: непосредственно в просвете кишки, в слизистой оболочке толстой кишки и в подслизистом слое, где стимулируют выработку иммуноглобулина А. Препарат показан для профилактики ААПК после окончания курса антибиотиков по поводу основного заболевания и для профилактики рецидива ААД или ПМК; принимается длительно.

#### Литература

1. Шевяков МА. Антибиотикассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. Антибиотики и химиотерапия. 2004;49(10):26-9. (Shevyakov MA. [Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: treatment and prevention]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2004;49(10):26-9. Russian).
2. Циммерман ЯС. Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника и его клинические манифестные формы: антибиотикассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Пермь; 2005. (Tsimmerman YaS. Intestinal disbiosis and forms of its clinical manifestation: antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis. Perm'; 2005. Russian).
3. Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourie B, editors. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
4. Муконин АА, Гайдуль КВ. Антибиотикассоциированная диарея и псевдомембранозный колит как осложнения антибактериальной терапии. М.; 2004. Available from: <http://www.abolmed.ru> (Mukonin AA, Gaydul' KV. Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: complications of antibiotic therapy. Moscow; 2004. Available from: <http://www.abolmed.ru>. Russian).
5. Парфенов АИ. Энтерология. М.: Триада-Х; 2002. (Parfenov AI. Enterology. Moscow: Triada-X; 2002. Russian).
6. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 1997;92(5):739-50.
7. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med. 1994;330(4):257-62.
8. Benoit R, Dorval D, Loulergue J, Bacq Y, Oliver JM, Audurier A, Metman EH. Post-antibiotic diarrheas: role of Klebsiella oxytoca. Gastroenterol Clin Biol. 1992;16(11):860-4.
9. Белоусова ЕА. Дисбактериоз кишечника. В: Рапопорт СИ, Комаров ФИ, ред. Руководство по гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. (Belousova EA. Intestinal disbiosis. In: Rapoport SI, Komarov FI, editors. Manual of Gastroenterology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian).
10. Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):247-63.
11. Осипенко МФ, Бикбулатова ЕА. Антибиотикассоциированная диарея, подходы к диагностике и лечению. Фарматека. 2007;(13):89-93. (Osipenko MF, Bikbulatova EA. [Antibiotic-associated diarrhea, approaches to diagnosis and treatment]. Farmateka. 2007;(13):89-93. Russian).
12. Ananthakrishnan AN. Detecting and treating Clostridium difficile infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2012;41(2):339-53.
13. Vanpoucke H, De Baere T, Claeys G, Vaneechoutte M, Verschraegen G. Evaluation of six commercial assays for the rapid detection of Clostridium difficile toxin and/or antigen in stool specimens. Clin Microbiol Infect. 2001;7(2):55-64.
14. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-55.
15. Scarpignato C, editor. Rifaximin: a poorly absorbed antibiotic. Pharmacology and clinical use. Basel: Karger; 2005.
16. Белоусова ЕА. Saccharomyces boulardii (Энтерол) в гастроэнтерологической практике: обзор литературы. Фарматека. 2006;(12):41-5. (Belousova EA. [Saccharomyces boulardii (Enterol) in the practice of gastroenterologist: a review]. Farmateka. 2006;(12):41-5. Russian).
17. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. Clin Infect Dis. 2000;31(4):1012-7.
18. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. JAMA. 1994;271(24):1913-8.
19. Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, Lactobacillus rhamnosus GG, after oral consumption. Appl Environ Microbiol. 1999;65(1):351-4.
20. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B, Nobaek S, Ahrné S, Bengmark S. Administration of different Lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. Appl Environ Microbiol. 1993;59(1):15-20.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

**Урсова Н.И.**

*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация*

Широкая распространенность, многочисленность и разнообразие причинных факторов, вариабельность клинических проявлений, сложность регистрации расстройств желчного пузыря, протоковой и сфинктерной системы поддерживают интерес интернистов к диагностике и лечению функциональных нарушений билиарного тракта. Учитывая тесную клинко-анатомическую взаимосвязь органов холедохопанкреатодуоденальной зоны, большое разнообразие проявлений системности процесса в детском возрасте и возможность их длительного бессимптомного развития, целесообразно комплексно обследовать больных с абдоминальной болью и диспепсическими признаками. Принципиальное значение для педиатрической практики имеет точный синдромальный диагноз, который определяет необходимость лечения и его стратегию, при этом тактической задачей врача является выбор препарата с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом.

**Ключевые слова:** дети, билиарный тракт, функциональные расстройства, Римский консенсус, клинические признаки, диагностика, лечение.

### FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY TRACT IN CHILDREN AS A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM

**Ursova N.I.**

*Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation*

Wide prevalence, multiplicity, great variety of etiological factors, diversity of clinical manifestations, and difficulties in registration of the gallbladder and bile ducts disorders and sphincter of Oddi dysfunction – all support the interest of internists to diagnosis and treatment of functional biliary disorders. Taking into account clinically relevant anatomical interrelations between the organs of the choledochopancreatoduodenal zone, a possibility to develop a great variety of systemic diseases and conditions with long-term asymptomatic course it is advisable to conduct complex examination of pediatric patients with abdominal pain and dyspepsia signs. Exact syndromal diagnosis is of great importance in pediatric practice for it determines the necessity of treatment and its strategy. The tactic physician's task is a choice of a drug which provide therapeutic effect with minimum risk of toxicity.

**Key words:** children, biliary tract, functional disorders, Rome criteria, clinical signs, diagnosis, treatment.

Функциональные нарушения билиарного тракта повсеместно широко распространены и отмечаются не только в педиатрической практике, что традиционно, но также и в хирургии, неврологии, эндокринологии и даже психиатрии [1, 2, 3, 4]. Проблемы, связанные с диагностикой и лечением функциональных билиарных расстройств, носят междисциплинарный характер и обсуждаются на многочисленных национальных и международных форумах. Создавшаяся ситуация вызывает большую тревогу, так как эти функциональные расстройства считаются динамичным процессом, который, претерпевая определенную эволюцию, неизменно приводит к трансформации дисфункций в клиническую стадию мультифакториальных

заболеваний желчного пузыря, поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки. В значительной степени это обусловлено участием большого числа факторов в формировании моторно-тонических нарушений желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ДИСФУНКЦИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

На современном этапе довольно четко определена отрицательная роль генетических факторов и неблагоприятного средового влияния (социального, экономического, экологического и др.) на детский организм. Изучение патогенетических механизмов происходящих изменений подтверждает ак-



туальность разработки специальной программы целенаправленных профилактических действий [5]. Установлена тесная связь между становлением личности ребенка, его социализацией в семье, детском саду, школе, обществе и ростом функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [5]. Эта информация приобретает важное практическое значение. Доказано, что в условиях острого или хронического психоэмоционального стресса отрицательные эмоции формируют очаги «застойного» возбуждения в лимбико-ретикулярном комплексе. При этом чем интенсивнее и/или продолжительнее воздействие всякого психоэмоционального возбуждения, тем более значительны и стойки вегетативные нарушения и тем больше оснований для их хронификации и морфологического повреждения органа, то есть развития конкретной формы билиарной патологии. Психологические факторы, обуславливающие сложные компоненты психосоциальной дисфункции, играют большую роль в персистировании абдоминальной боли и переходе ее в хроническую фазу заболевания.

С практической точки зрения весьма важен вопрос о функциональном состоянии генов (генома) человека, которые предопределяют слабость механизмов, регулирующих функции билиарного тракта. Желчный пузырь, протоки, сфинктерный аппарат становятся первичной мишенью для того или иного агента, а это ведет к нарушению процессов желчевыделения. Установлено, в частности, что носительство аллеля С гена CYP2E1-1293G/C является промотирующим фактором функциональных расстройств билиарного тракта [6]. Ныне известны несколько основных классов генов-кандидатов, которые достоверно ассоциированы с риском холелитиаза.

### ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЯ

Характер функциональных нарушений билиарного тракта и разнообразие клинической симптоматики связаны со сложностью анатомического строения желчного пузыря, сфинктерного аппарата желчных путей и особенностью их нейрогуморальной регуляции. Желчный пузырь, являясь

висцеральным органом, находится под контролем многочисленных регулирующих влияний со стороны центральной, периферической и энтеральной нервной системы, гормонов и желудочно-кишечных пептидов, которые обеспечивают синхронизацию последовательных физиологических процессов желчевыделения [7, 8, 9, 10]. Наиболее изучено звено гуморального воздействия. Установлено участие десятков различных гормональных стимулов, из которых наиболее значимым биологическим эффектом обладает холецистокинин (панкреозимин) [11, 12].

Выработка прогормона холецистокинина происходит в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и проксимальных отделах тощей кишки. Однако есть сведения, что он может продуцироваться и эндокринными клетками подвздошной кишки. Физиологические эффекты холецистокинина многогранны: он осуществляет мощное влияние на моторику желчного пузыря за счет активности гладкомышечных волокон в стенках органа, повышает ток печеночной желчи, вызывает расслабление сфинктера Одди, стимулирует секрецию панкреатических ферментов, снижает давление в желчевыводящей системе [12, 13]. Доказано, что характер моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря определяется чувствительностью нервно-мышечного аппарата билиарного тракта к резкому увеличению концентрации холецистокинина при воздействии различных желчегонных стимулов. Предполагается, что на чувствительность к этому гормону гладкой мускулатуры пациентов с билиарной дискинезией может влиять функциональное состояние вегетативной нервной системы [14].

Другой гастроинтестинальный гормон – секретин – усиливает эффекты холецистокинина, стимулирует образование воды, электролитов и бикарбонатов эпителием билиарных и панкреатических протоков. Механизм освобождения секретина значительно сложнее, чем простое воздействие соляной кислоты, жиров и желчных кислот на клетки двенадцатиперстной кишки. Он включает в себя контроль центральной нервной системы, влияние других гормонов и, возможно, прямое воздействие пищи на слизистую оболочку двенад-

**Урсова Наталья Игоревна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ, главный педиатр Минздрава Московской области, Заслуженный деятель науки Московской области.

**Для корреспонденции:** Урсова Наталья Игоревна – 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2-5, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 25 98. E-mail: ursovan@mail.ru

**Ursova Nataliya Igorevna** – MD, PhD, Professor, Head of the Pediatric Department, MONIKI; Professor of the Pediatric Chair, Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI; Principal Pediatrician of the Moscow Region; the Honored Scientific Worker of the Moscow Region.

**Correspondence to:** Ursova Nataliya Igorevna – 61/2-5 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 25 98. E-mail: ursovan@mail.ru

цатиперстной кишки с последующей активацией интрамуральной нервной системы [13]. Известно, что важнейшие биологические функции выполняют и другие гормоны желудочно-кишечного тракта – гастрин и норадреналин, которые оказывают не только местные, но и общие регуляторные эффекты [13].

В настоящее время существуют объективные доказательства того, что билиарный аппарат функционирует параллельно с поджелудочной железой. Именно поэтому пик научного поиска и максимум клинического внимания сосредоточены на проблемных вопросах функциональной взаимосвязи билиарного тракта и поджелудочной железы [3, 15, 16, 17, 18]. Как известно, вовлечение поджелудочной железы в патологический процесс с постепенным развитием панкреатической недостаточности приводит к изменению гастроинтестинальной физиологии и отрицательно сказывается на состоянии других органов и систем. В связи с этим врач зачастую испытывает серьезные трудности в проведении дифференциального диагноза и выборе тактики лечения.

Детальный анализ данных клинических исследований свидетельствует о том, что более чем у 70% пациентов функциональные нарушения желчного пузыря и билиарного тракта сопровождаются синдромом вторичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [1, 13, 19]. Расстройства функций желчеобразования и желчеотделения приводят к развитию дискинезии желчного пузыря и изменению структуры желчной мицеллы. В условиях дефицита желчных кислот резко снижается действие панкреатической липазы, и за счет банального отсутствия желчного антибактериального барьера довольно быстро присоединяется синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Определено, что избыточный рост фекальной микрофлоры в тонкой кишке – через механизм транслокации эндотоксина в открытый кровоток – выступает в роли триггера развития стеатогепатита и стеатопанкреатита [11, 20].

Наряду с вопросами регуляции движения желчи и панкреатического секрета по протокам большое клиническое значение имеет градиент давления, в создании которого участвует не только протоковая, но и сфинктерная система. Известно, что в состоянии физиологической нормы давление в протоках поджелудочной железы выше, чем в общем желчном, и именно по этой причине желчь не попадает в проток железы. При снижении сократительной функции желчного пузыря, желчнокаменной болезни, холециститах градиент давления в желчных протоках увеличивает

ся, нарушается нормальный ток желчи и секрета поджелудочной железы по билиарным и панкреатическим протокам, в результате чего функционирование поджелудочной железы становится дефектным. Доказано, что при желчнокаменной болезни микролиты желчи могут раздражать слизистую оболочку сфинктера Одди, вызывая его дисфункцию, которая способствует нарушению оттока панкреатического секрета и повышению уровня внутривнутрипротоковой гипертензии. Это в значительной степени компенсируется функциональным напряжением поджелудочной железы с постепенным возникновением панкреатической недостаточности [21].

Есть убедительные данные, подтверждающие причинно-следственные связи между функциональным состоянием желудка и гепатопанкреатодуоденальной системой [16]. Новые факты, полученные в ходе обследования больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью, свидетельствуют о том, что за счет повышения секреторной активности и кислотообразующей функции желудка резко поднимается уровень пищеварительного гормона секретина, который оказывает трофическое воздействие на поджелудочную железу. У таких больных диагностируются гипертоническая дискинезия желчного пузыря, гипотония сфинктера Одди и синдром дуоденостаза. При этом увеличивается давление в просвете двенадцатиперстной кишки, ухудшаются условия оттока панкреатического секрета и возрастает риск дуоденопанкреатического рефлюкса, запускающего воспаление поджелудочной железы [9, 22].

Проведенные к настоящему времени исследования позволяют констатировать, что хронический дуоденит, энтерит, СИБР, синдром раздраженного кишечника, некоторые врожденные аномалии желчного пузыря и протока, затрудняющие отток желчи, различные психогенные факторы приводят к нарушению продукции нейрорепептидов и гастроинтестинальных гормонов (в первую очередь холецистокинина). Иницирующим фактором развития моторных нарушений желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей могут выступать гормональные дисфункции со стороны щитовидной железы, надпочечников и других эндокринных желез. Например, у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом формируется вторичная гипотония желчного пузыря, связанная с комплексной перестройкой регуляции гомеостаза, которая способствует хроническому нарушению углеводного обмена и возникновению диабетической нейропатии. Вторичная дисфункция билиарного тракта может наблюдаться при диэнцефальных

расстройствах, ожирении, вегетативной дистонии с превалированием симпатических влияний, а также на фоне длительного и бесконтрольного применения некоторых фармпрепаратов (соматостатин, омепразол и др.).

Вторичная дисфункция сфинктера Одди развивается как осложнение холецистэктомии. Она обусловлена нарушением тонуса сфинктера общего желчного протока, панкреатического протока или общего сфинктера, препятствующего адекватному оттоку в двенадцатиперстную кишку желчи и панкреатического секрета [23, 24]. Накапливаются наблюдения, демонстрирующие, что радикальное удаление желчного пузыря не устраняет метаболические нарушения со стороны печени и что при этом желчсекреторная и желчезскреторная активность гепатоцитов не восстанавливается. Эти данные имеют чрезвычайно важное практическое значение, так как меняют представление о подходах к терапии билиарной боли, возникающей после хирургического лечения [24].

В связи с большим количеством заболеваний, выступающих в роли триггеров функциональных расстройств билиарного тракта, важно подчеркнуть, что именно вторичная дисфункция этой системы встречается в клинической практике чаще всего. Более того, в любом случае механизмы данных дисфункций гетерогенны и всегда сопровождаются нарушениями процессов переваривания и всасывания, развитием СИБР, нарушением моторной функции желудочно-кишечного тракта.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

К сегодняшнему дню в гастроэнтерологии сформирован единый подход к проблеме функциональных нарушений билиарного тракта, основанный на рекомендациях комитета экспертов Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римский консенсус III, 2006). Клиническое применение согласительных указаний должно обеспечить, с одной стороны, эпидемиологическую оценку, с другой – диагностические стандарты, необходимые как для проведения клинических исследований, так и для оказания медицинской помощи детям [25, 26]. В соответствии с последней редакцией документа, в разделе E (функциональные нарушения желчного пузыря и сфинктера Одди), кроме базового термина, дается определение отдельным нозологическим формам:

E1 – функциональное расстройство желчного пузыря;

E2 – функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди;

E3 – функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди [25, 26].

В целом медицинская общественность согласна с такой трактовкой, однако широкому использованию представленной классификации в повседневной практике мешает необходимость кодировать медицинские документы по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в которой «Дискинезии желчного пузыря и протока» выделены под рубрикой K82.8, а «Дисфункция сфинктера Одди» – под рубрикой K83.4.

Функциональным расстройствам подвержены следующие структуры билиарного тракта:

- желчный пузырь (расстройства как по гиперкинетическому, так и по гипокинетическому типу);
- сфинктер Одди, Люткенса (гипертония – спазм, гипотония, атония);
- сочетанные расстройства желчного пузыря и сфинктерного аппарата.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Клинические проявления функциональных нарушений билиарного тракта довольно широки и малоспецифичны. Их выраженность определяет качество жизни и самочувствие больного. Наиболее значимым представляется наличие у пациента абдоминальной боли, которая может иметь самые различные вариации и характеристики возникновения, продолжительность, периодичность, локализацию, спектр интенсивности. Трудности диагностики в этих случаях заключаются и в том, что при обследовании ребенка необходимо учитывать индивидуальное восприятие боли и разный порог болевой чувствительности [25, 26].

Анатомические исследования показали, что важным источником боли служат мышечные слои стенок полых органов желудочно-кишечного тракта, обеспеченные чувствительными рецепторами. Активация рецепторов и свободных окончаний волокон симпатического нервного сплетения при определенных обстоятельствах приводит к болевому синдрому в результате трех наиболее обоснованных и доказанных причин:

- 1) раздражение висцеральных нервных окончаний в результате постпрандиального растяжения органа (дистензии) содержимым или газом, а также из-за увеличения давления в его полости (перерастяжение желчного пузыря при дискинезии по гипотоническому типу, атонии желчного пузыря, при желчнокаменной болезни);
- 2) спазм гладкой мускулатуры органа: эта боль может быть кратковременной, приступо-

образной, схваткообразной. Механизм боли – периодическая дисфункция сфинктерного аппарата билиарного тракта, которая приводит к нарушению нейрогуморальной синхронизации сократительной функции желчного пузыря;

3) непосредственное раздражение рецепторных окончаний в результате воспаления, ишемической гипоксии или деструкции (инфильтративные процессы, опухоль).

Для функциональных расстройств билиарного тракта характерны многосимптомность, изменчивый характер системных жалоб, а также связь ухудшения самочувствия с психосоциальными факторами. На состоянии пациентов существенно сказываются их характерологические особенности. Психологические исследования подтверждают, что таким детям свойственны добросовестность, пунктуальность, обязательность, ранимость, подозрительность, высокие требования к личной гигиене, приверженность к самообвинению, замкнутость.

Таким образом, клинические признаки и симптомы, характерные для функциональных расстройств билиарного тракта, не являются патогномоничными, что делает крайне сложной постановку диагноза на нозологическом уровне.

### ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ

В настоящее время в мировой практике классическая диагностика строится на определении биохимических показателей функции печени, активности панкреатических ферментов в крови и моче, на данных трансабдоминальной ультрасонографии, эзофагогастродуоденоскопии с прицельным осмотром фатерова сосочка. Последующий уточняющий диагностический поиск должен проводиться с использованием специализированных методик: динамической ультразвуковой холецистографии (строго по стандарту), ультразвукового исследования постпрандиального состояния поджелудочной железы и по показаниям – холесцинтиграфии, эндоскопической ультрасонографии и ретроградной холангиопанкреатографии [3, 19, 27, 28].

Для оценки функционального состояния сфинктера Одди и длины его зоны применяется метод эндоскопической манометрии с помощью специального трехпросветного катетера, который вводится через дуоденоскоп в общий желчный или панкреатический проток. О дисфункции сфинктера Одди можно судить по повышению базального давления в просвете сфинктеров больше чем 40 мм рт. ст. Следует признать, что последние четыре метода используются в реальной клинической практике крайне редко, они по-прежнему

применяются только в научных исследованиях. Решающими методами диагностики кишечных дисбиотических нарушений считаются газожидкостный хроматографический анализ и водородный дыхательный тест с лактулозой, глюкозой, лактозой и другими сахарами. С помощью первого из перечисленных методов можно определить спектр короткоцепочечных жирных кислот, являющихся метаболитами анаэробных микроорганизмов, с помощью второго – определить увеличение времени транзита углеводов по пищеварительному тракту, обнаружить СИБР в тонкой кишке, мальабсорбцию или мальдигестию некоторых углеводов, непереносимость лактозы или сахарозы.

В клиническом течении функционального расстройства желчного пузыря традиционно выделяют периодически возникающие болевой и диспепсический синдромы. Подтверждением диагноза является изменение сократительной функции желчного пузыря по результатам динамической ультразвуковой холецистоскопии. Такие диагностические признаки, как длительный период болевого синдрома умеренного или выраженного характера с диспепсическими расстройствами, повышение уровня печеночных или панкреатических ферментов (во время болевого приступа), стеаторея, сонографическая идентификация нарушенной сократительной функции желчного пузыря, визуализирующая верификация папиллита и выбухания проксимального отдела продольной складки двенадцатиперстной кишки, позволяют предположить наличие билиарного или панкреатического функционального расстройства сфинктера Одди.

### ЛЕЧЕНИЕ

Принципиальное значение для педиатрической практики имеет точный синдромальный диагноз функциональных нарушений билиарного тракта и поджелудочной железы, который определяет необходимость, стратегию и тактику лечения. Основными его направлениями являются:

- а) нормализация режима и характера питания;
- б) использование психотерапевтических методов;
- в) назначение лекарственных средств с высоким уровнем безопасности и широким спектром терапевтического воздействия [11, 20, 21].

Нутритивный метод – один из современных лечебных подходов – рассчитан на длительное применение и не вызывает осложнений. Все диетические рекомендации предполагают исключение индивидуально непереносимых продуктов



и напитков и эмпирический подбор диеты согласно столу №5 по Певзнеру. При дисфункции с повышением тонуса сфинктеров назначается классическая диета с нормальным содержанием белка, исключая тугоплавкие животные жиры (бараний, гусиный, внутренний) и продукты, усиливающие процессы брожения и гниения в кишечнике (цельное свежее молоко, сдобное тесто, консервы и др.). Такая лимитирующая диета может способствовать развитию нутритивных нарушений, проявляющихся специфическими видами алиментарного дефицита. Как известно, ограничение потребления жиров связано с недостаточным поступлением жирорастворимых витаминов. При этом установлено, что для сохранения активности липазы в процессе транзита через тонкую кишку требуется присутствие в пище триглицеридов. Эта гипотеза поддерживается результатами экспериментальных исследований на животных, в которых было показано, что расщепление и всасывание жиров увеличиваются на 4-20%, если вместе с пищей, богатой жирами, применять ферментные препараты. Таким образом, уменьшение содержания жиров в пищевом рационе не следует считать обязательным при лечении пациентов с дискинезией билиарного тракта; необходимо достаточное введение растительных жиров с равным соотношением между насыщенными, моно- и полиненасыщенными жирными кислотами: скумбрия, мойва, палтус, льняное и соевое масло и др. Важно обогащать рацион продуктами с липотропными факторами и достаточным количеством фосфолипидов и серосодержащих аминокислот: творог, треска, судак, яйца, бобовые, гречневая крупа, пшеница. Если на такой диете у пациента возникают клинические симптомы стеатореи (диарея, потеря массы тела, жирный стул), то для обеспечения нормального нутритивного статуса требуется использование ферментных препаратов в форме капсул с минимикросферами, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Соответствующая модификация диеты проводится и при дисфункции, обусловленной гипомоторной дискинезией. В рационе ребенка обязательно должны присутствовать овощи и фрукты, богатые пищевыми волокнами (курага, клубника, малина, овсяная мука, сушеный шиповник и др.), которые снижают уровень холестерина и триглицеридов в организме, уменьшают литогенность желчи, предотвращают возникновение запоров, потенцируют эффект лечебных мероприятий при ожирении и диабете. Патогенетически обосновано потребление пшеничных отрубей, механизм действия которых заключается в сокращении времени пассажа пищи по кишечнику, что уменьшает

взаимодействие кишечных бактерий и желчных кислот. Снижается конъюгация хенодезоксихолевой кислот. Изменяется метаболизм желчных кислот: сокращается образование дезоксихолатов, увеличивается пул хенодезоксихолатов.

Что касается антиспазмолитической терапии, ликвидирующей абдоминальную боль при функциональных нарушениях билиарного тракта, то в настоящее время на основании принципов доказательной медицины, учитывающих эффективность и наличие побочных эффектов, выделяют шесть групп спазмолитических препаратов:

- блокаторы кальциевых каналов – пинаверия бромид (Дицетел);
- блокаторы натриевых каналов – мебеверин (Дюспаталин);
- М-холиноблокаторы: атропин, платифиллин, гиосцина бутилбромид (Бускопан);
- блокаторы фосфодиэстеразы – дротаверин (Но-шпа), папаверин;
- препараты, воздействующие на опиоидные рецепторы, – тримебутин (Тримедат);
- препараты, воздействующие на оксидазы, – нитроглицерин, изосорбид (Нитросорбид).

Своевременное купирование болевого синдрома в детской гастроэнтерологии – задача трудная, ее решение зависит от интенсивности и продолжительности боли, сопутствующих заболеваний и предшествующего опыта применения спазмолитических средств. Селективные спазмолитики нового поколения, являющиеся препаратами выбора для лечения болевого синдрома спастического характера у взрослых (мебеверин, пинаверия бромид, гимекромон), не назначаются пациентам моложе восемнадцатилетнего возраста. Спазмолитикам первого поколения, к сожалению, свойственны существенные индивидуальные различия эффективности и многочисленные недостатки, включая универсальный системный эффект, которые, хотя и имеют обратимый характер, но ограничивают возможности широкого клинического применения этих препаратов. При этом парентеральные формы миотропных спазмолитиков, платифиллина и сублингвальных быстроедействующих нитратов могут занимать свою нишу в арсенале скорпомощных лекарственных средств, например, в случае интенсивного некупируемого спазма сфинктера Одди [1].

Если болевой синдром значительно влияет на качество жизни пациента, препаратами выбора становятся нестероидные противовоспалительные средства с высоким анальгетическим эффектом и хорошей переносимостью: нимесулид, ибупрофен, кеторалак и др. При гипокинезии

# ФЛАМИН

СОЗДАНО ПРИРОДОЙ,  
ПРОВЕРЕНО ВРЕМЕНЕМ!



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

- Функциональные нарушения билиарного тракта
- Функциональные запоры
- Лямблиоз
- Затяжное течение функциональной желтухи новорожденных
- Острые и хронические гепатиты различного генеза

- Вирусный гепатит А
- Жировая дистрофия печени
- Хронический некалькулезный холецистит
- Хронический гастродуоденит с избыточным бактериальным ростом
- Заболевания кишечника с избыточным бактериальным ростом
- Синдром раздраженного кишечника с запором
- Холестероз желчного пузыря



С 1-го МЕСЯЦА  
ЖИЗНИ!

Millor  
Pharma

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

желчного пузыря, когда требуется восстановление транспортных систем для компонентов желчи (предупреждение и разрешение холестаза), применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты. В настоящее время на отечественном рынке представлены три препарата урсодезоксихолевой кислоты с наличием зарегистрированных показаний к применению: Урсосан, Урсофальк и Урдокса. Опубликованные работы не позволяют выявить их различия в биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентности, однако существенным доводом в пользу назначения Урдоксы (препарат российского производства) является фармакоэкономическое преимущество.

В небольшой по составу группе лекарственных средств, обладающих холекинетической и холеретической активностью, заслуживают внимания препараты на основе растительного сырья: Хофитол, Фламин, Холагол, Холафлукс, Холивер, Аллохол, Холосас, Холензим и др. К сожалению, большинство традиционных холеретиков имеют слабую доказательную базу, а рекомендации по их применению основаны на неконтролируемых данных, тем не менее с момента своего внедрения (около 50 лет тому назад) они остаются основным инструментом терапии функциональных нарушений билиарного тракта. В детской практике предпочтение отдается желчегонным препаратам комбинированного действия, содержащим в своем составе флавоноиды, гликозиды, стерины и эфирные масла, например, Фламину. Активные ингредиенты этого препарата позволяют одновременно с увеличением количества отделяемой желчи получить изменение ее состава: повышение холестерина-холатного коэффициента и снижение концентрации билирубина в желчи, что предупреждает и/или замедляет образование конкрементов в протоковой системе и уменьшает литогенность желчи. Помимо этого, Фламин проявляет спазмолитический эффект и антибактериальную активность в отношении гнилостной и газообразующей флоры (стафилококки, патогенная кишечная палочка, грибы рода *Candida*), а также некоторых кишечных вирусов. Более того, препарат усиливает выделение желудочного и панкреатического соков и оказывает мягкое прокинетическое действие на кишечник [22]. Таким образом, Фламин имеет хороший терапевтический потенциал и может использоваться у детей всех возрастных групп, а также у взрослых в качестве дополнительного средства к базовой терапии функциональных нарушений и болезней органов пищеварения, а для профилактических целей – в виде монотерапии.

Функциональные расстройства билиарного тракта всегда сопровождаются многокомпонентным синдромом нарушенного пищеварения (мальдигестии/мальабсорбции). При этом патологические признаки относительной пищеварительной недостаточности не являются кратковременными и не регрессируют без заместительной терапии. В педиатрии предпочтение следует отдавать современным микрогранулированным капсулированным формам панкреатических ферментов 4-го поколения (например, Креон 10 000 и 25 000). Одним из критериев выбора оптимальной дозы Креона служит копрологический тест, при использовании которого уменьшение дозы ферментов происходит по мере снижения уровня стеатореи.

Известно, что моторно-секреторные нарушения дуоденопанкреатобилиарной зоны способствуют формированию дисбиотической патологии в тонкой и толстой кишках. Поэтому патогенетически обоснованным подходом к лечению функциональных расстройств билиарного тракта, независимо от клинического варианта, является применение препаратов, восстанавливающих микробный состав кишечника. Прежде всего, возникает необходимость в селективной микробной деконтаминации кишечника. Это курсовые санации кишечника препаратами, избирательно подавляющими рост чужеродной флоры и минимально влияющими на нормофлору (нифуроксазид (Энтерофурил), Энтерол, нифурател (Макмирор), метронидазол, Интетрикс, рифаксимин (Альфа Нормикс), Сангвиритрин), а также пробиотиками (Бифиформ, Нормобакт, РиоФлора Баланс Нео).

Что касается таких немедикаментозных методов, как лечебная физкультура, физиотерапия, бальнеотерапия, рефлексотерапия, лазеротерапия, а также методов, основанных на принципе биологической обратной связи, то они применяются в виде курсов и могут уменьшать риск рецидивов абдоминальной боли.

Важным условием терапевтического успеха является формирование партнерских отношений и истинного сотрудничества между врачом и пациентом. Психотерапевтическое воздействие на ребенка заключается в обсуждении с ним проблем здоровья, а не только болезни, в простоте и доступности рекомендаций, их реалистичности для конкретного пациента. Необходимо искать возможные пути устранения психосоциальных факторов, отрицательно влияющих на здоровье ребенка. Анализ отечественного и зарубежного опыта свидетельствует о том, что факторы риска поведенческого характера управляемы и зависят



от воли и усилий самого ребенка и членов его семьи. Любые методы борьбы с неадекватным эмоциональным напряжением, особенно обучение пациентов способам «правильного» реагирования на него, должны шире применяться специалистами-психотерапевтами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные расстройства билиарного тракта являются патологическим состоянием, которое с высокой частотой встречается в детской популяции и занимает значимое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков. Диагностика функциональных нарушений предусматривает исключение органических заболеваний. Очень важно, чтобы в педиатрии индивидуализация терапии по-прежнему оставалась существ-

ственным элементом врачевания. К современным технологиям лечения, благодаря тщательной изученности и подтвержденным клинической практикой фармакологическим эффектам, можно отнести использование лекарственных средств, характеризующихся щадящим физиологическим действием, – урсодезоксихолевой кислоты, Хофитола, Фламина и др. Подчеркнем: на клинициста возлагается особая ответственность, что требует высокого уровня профессиональной подготовки и постоянного обновления знаний.

## Конфликт интересов

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несет ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, содержащихся на страницах журнала.

## Литература

1. Шабалов НП, ред. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013. с. 243-52. (Shabalov NP, editor. 2<sup>nd</sup> ed. [Pediatric gastroenterology: handbook for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. p. 243-52. Russian).
2. Приворотский ВФ, Луппова НЕ, Румянцева ИВ. Функциональные нарушения билиарной системы у детей с деформациями желчного пузыря. Русский медицинский журнал. 2003;11(3):171-2. (Privorotskiy VF, Lupпова NE, Romyantseva IV. [Functional disturbances of biliary system in children with gallbladder deformations]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2003;11(3):171-2. Russian).
3. Урсова НИ. Функциональные расстройства билиарного тракта у детей: современные взгляды и практические рекомендации (учебное пособие). М.: МераПро; 2009. (Ursova NI. Functional disorders of the biliary tract in children: contemporary views and practical recommendations (manual). Moscow: MegaPro; 2009. Russian).
4. Урсова НИ. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей, критерии диагностики и коррекции. Consilium Medicum. Симпозиум «Механизмы регуляции желчеобразования и методы его коррекции». 2002:14-5. (Ursova NI. [Pediatric biliary disorders: diagnostic and correction criteria]. Consilium Medicum. Symposium "Regulation mechanisms of biliation and methods of its correction". 2002:14-5. Russian).
5. Цыбульская ИС. Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей. Тверь: Тверская городская типография; 2013. с. 233-59. (Tsybul'skaya IS. [Medical and social aspects of children's health]. Tver: Tverskaya gorodskaya tipografiya; 2013. p. 233-59. Russian).
6. Тарасенко СВ, Натальский АА, Никифоров АА, Зайцев ОВ, Песков ОД, Троицкий ЕИ. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF- $\alpha$  и IL-4 у больных механической желтухой. Цитокины и воспаление. 2014;(1):57-64. (Tarasenko SV, Natal'skiy AA, Nikiforov AA, Zaytsev OV, Peskov OD, Troitskiy EI. [Gene polymorphism of xenobiotic biotransformation, TNF- $\alpha$  and IL-4 in patients with mechanical jaundice]. Tsitokiny i vospalenie. 2014;(1):57-64. Russian).
7. Яковенко ЭП, Григорьев ПЯ. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей (диагностика и лечение). Методическое пособие для врачей. М.: Медпрактика; 2000. (Jakovenko JeP, Grigor'ev PJa. Chronic diseases of extrahepatic bile-excreting ducts (diagnosis and treatment). Methodical manual for physicians. Moscow: Medpraktika; 2000. Russian).
8. Liddle RA. Cholecystokinin cells. Annu Rev Physiol. 1997;59: 221-42.
9. Mawe GM, Talmage EK, Cornbrooks EB, Gokin AP, Zhang L, Jennings LJ. Innervation of the gallbladder: structure, neurochemical coding, and physiological properties of guinea pig gallbladder ganglia. Microsc Res Tech. 1997;39(1):1-13.
10. Sonobe K, Sakai T, Satoh M, Haga N, Itoh Z. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin-A receptors in the vagal pathway and gallbladder in the dog. Regul Pept. 1995;60(1):33-46.
11. Урсова НИ. Диагностический алгоритм и рациональная терапия функциональных нарушений билиарной системы у детей. Русский медицинский журнал. 2004;12(3):152-6. (Ursova NI. [Diagnostic algorithm and rational therapy of functional disorders of child biliary system]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2004;12(3):152-6. Russian).
12. Gielkens HA, de Boer SY, Lam WF, Rovati LC, Lamers CB, Masclee AA. The role of cholecystokinin and the cholinergic system in intravenous amino acid-induced gallbladder emptying. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997;9(12):1227-31.
13. Уголев АМ, Радбиль ОС. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков. М.: Наука; 1995. (Ugolev AM, Radbil' OS. Hormones of the digestive system: physiology, pathology, and theory of functional blocks. Moscow: Nauka; 1995. Russian).
14. Федоров НЕ, Немцов ЛМ, Солодков АЛ, Кичигина ТН, Дроздова МС. Показатели секреции холецистокинина, вегетатив-



ной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003;(3):50-4. (Fedorov NE, Nemcov LM, Solodkov AL, Kichigina TN, Drozdova MS. [Indices of cholecystokinin secretion, vegetative regulation of heart rate and anxiety level in patients with a motor dysfunction of the gallbladder]. *Ekspierimental'naja i klinicheskaja gastroenterologiya*. 2003;(3):50-4. Russian).

15. Гриневич ВБ, Сас ЕИ, Кравчук ЮА. Функциональное расстройство сфинктера Одди и стеатоз поджелудочной железы: подходы к терапии. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012;(1):56-60. (Grinevich VB, Sas EI, Kravchuk YuA. [Functional disturbance of Oddi's sphincter and pancreatic stenosis: therapeutic approaches]. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*. 2012;(1):56-60. Russian).
16. Коротько ГФ. Идеи невризма и единство регуляторных механизмов в системе пищеварения (к 150-летию со дня рождения И.П. Павлова). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999;(4):61-4. (Korot'ko GF. [The ideas of nervosism and the unity of regulatory mechanisms in digestive system (to the 150<sup>th</sup> anniversary of I.P. Pavlov's birthday)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii*. 1999;(4):61-4. Russian).
17. Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P, Sarr MG, editors. *Diseases of the pancreas*. Basel: Karger; 2004.
18. Park SM, Han JK, Kim TK, Choi BI. Fat replacement with absence of acinar and ductal structure in the pancreatic body and tail. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24(6):893-5.
19. Урсова НИ, Харитонов ЛА. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. М.: Литтерра; 2007. с. 234-40. (Ursova NI, Kharitonova LA. *Dysfunctions of biliary tract. Rational pharmacotherapy of pediatric diseases*. Moscow: Litterra; 2007. p. 234-40. Russian).
20. Мирошниченко ВА, Боченина ОГ, Узун ЮВ, Падусенко ВВ. Возможности профилактики желчнокаменной болезни в условиях поликлиники. В: *Материалы конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. М.; 2006. с. 385-6. (Miroshnichenko VA, Bochenina OG, Uzun JuV, Padusenko VV. [Possibilities of cholelithiasis prevention in out-patients]. In: *Materials of the conference "Actual problems of abdominal pathology in children"*. Moscow; 2006. p. 385-6. Russian).
21. Шишкина СВ. Диагностика и коррекция нарушений моторной функции желудочно-кишечного тракта при дисфункциональных расстройствах билиарного тракта у детей [автор. реф. дис. ... канд. мед. наук]. М.; 2013. (Shishkina SV. *Diagnosis and correction of gastrointestinal tract motor dysfunction in children with functional disorders of the biliary tract [author's abstract of dissertation]*. Moscow; 2013. Russian).
22. Шашель ВА, Холопов АП, Агафонова ГА, Харитонов ЛА, Перова ТЮ, Настенко ВП. Руководство по практической фитотерапии (болезни органов пищеварения). Краснодар: Периодика Кубани; 2004. с. 135-6. (Shashel' VA, Kholopov AP, Agafonova GA, Kharitonova LA, Perova Tyu, Nastenka VP. *Manual for practical physiotherapy (digestive tract diseases)*. Krasnodar: Periodika Kubani; 2004. p. 135-6. Russian).
23. Осипенко МФ, Волошина НБ, Литвинова НВ, Макарова ЮА, Фролов ЯА. Функциональные расстройства билиарного тракта после холецистэктомии и способы их лечения. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013;(1):27-31. (Osipenko MF, Voloshina NB, Litvinova NV, Makarova YuA, Frolov YaA. [Functional disorders of the biliary tract after cholecystectomy and methods of their treatment]. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*. 2013;(1):27-31. Russian).
24. Фролов ЯА, Литвинова НВ, Волошина НБ. Динамика билиарных болей после холецистэктомии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011;70(4):23-7. (Frolov YaA, Litvinova NV, Voloshina NB. [Dynamics of biliary pain after cholecystectomy]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2011;70(4):23-7. Russian).
25. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-90.
26. Thompson WG. The road to Rome. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1552-6.
27. Максимов ВА, Тарасов КМ, Чернышев АЛ. Современная диагностика нарушений внешнесекреторной функции печени и моторики билиарного тракта. *Практикующий врач*. 1997;(10):7-12. (Maksimov VA, Tarasov KM, Chernyshev AL. [Contemporary diagnosis of disturbances of extrasecretory hepatic function and biliary tract motility]. *Praktikuyushchiy vrach*. 1997;(10):7-12. Russian).
28. Рычкова СВ. Об адекватности ультразвуковой диагностики функции желчного пузыря в детском возрасте. *Русский медицинский журнал*. 2003;11(3):203. (Rychkova SV. [About the adequacy of application of ultrasound in the diagnosis of gallbladder function in children]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2003;11(3):203. Russian).

## ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ И СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ЗАПОРОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЛАКТУЛОЗОЙ И ИТОПРИДА ГИДРОХЛОРИДОМ

**Крапивная О.В.<sup>1</sup>, Алексеенко С.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»»; 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России); 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация

**Актуальность.** В ряде исследований описано частое сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК).

**Цель** – изучить особенности клинического течения и диагностики ГЭРБ в сочетании с ФД и СРК с запором (СРК-3) по сравнению с изолированным течением ГЭРБ, а также оценить эффективность терапии лактулозой и итоприда гидрохлоридом.

**Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов, страдающих ГЭРБ в сочетании с ФД (Римские критерии III) и СРК-3 (Римские критерии III) и 29 больных только с ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ устанавливали на основании клинических, эндоскопических и рН-метрических критериев. На протяжении 4 недель 10 больных с сочетанием неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), ФД и СРК-3 принимали лактулозу, 10 больных – комбинацию лактулозы с итоприда гидрохлоридом. Клиническую симптоматику и показатели рН-метрии оценивали до и через 4 недели после терапии.

**Результаты.** Сочетание ГЭРБ, ФД и СРК-3 чаще встречалось у женщин моложе 40 лет с нормальным индексом массы тела ( $p < 0,05$ ). Классических симптомов ГЭРБ не отмечалось у 43,4% больных с коморбидной патологией желудочно-кишечного тракта и у 10,3% – с изолированным течением ГЭРБ ( $p = 0,004$ ). Распространенность жалоб на отрыжку воздухом и тошноту была выше среди пациентов с сочетанием ГЭРБ, ФД и СРК-3, чем среди больных с изолированным течением ГЭРБ ( $p < 0,05$ ). Через 4 недели лечения у пациентов с сочетанием НЭРБ, ФД и СРК-3, получавших лактулозу в комбинации с итоприда гидрохлоридом, наблюдались уменьшение выраженности клинической симптоматики ( $p < 0,05$ ) и нормализация рН-метрических показателей ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Течение ГЭРБ у больных с ФД и СРК-3 сопряжено со следующими особенностями: преобладанием лиц женского пола, отсутствием классических симптомов ГЭРБ почти у половины больных, частым присоединением других функциональных симптомов. Применение комбинации лактулозы и итоприда гидрохлорида позволяет успешно контролировать клинические симптомы ГЭРБ и ФД, а также уровень рН в пищеводе.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника с запором, функциональная диспепсия.

## GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPESIA AND CONSTIPATION PREDOMINANT IRRITABLE BOWEL SYNDROME: CLINICAL FEATURES AND EFFICACY OF LACTULOSE AND ITOPRIDE HYDROCHLORIDE

**Krapivnaya O.V.<sup>1</sup>, Alekseenko S.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Railroad Clinical Hospital at the Khabarovsk-1 station, JSC RRR, 49 Voronezhskaya ul., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

<sup>2</sup> Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo ul., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

**Background:** The frequent coexistence of gastroesophageal reflux disease (GERD) with functional dyspepsia (FD) and an irritable bowel syndrome (IBS) has been described in the literature.

**Aim:** To study the specific features of GERD clinical course and diagnosis in patients with GERD in combination with FD and constipation predominant IBS (IBS-C) in comparison to patients with isolated GERD; to assess the efficacy of lactulose and itopride hydrochloride.

**Materials and methods:** A total of 60 patients with GERD, FD (Rome criteria III), and IBS-C (Rome criteria III) and 29 patients with isolated GERD were examined. GERD diagnosis was based on clinical, endoscopic, and pH-metric criteria. For 4 weeks 10 patients

with combination of non-erosive reflux disease (NERD), FD and IBS-C received lactulose monotherapy and other 10 patients received combination of lactulose with itopride hydrochloride. Clinical symptoms and pH-metric parameters were assessed before and 4 weeks after treatment.

**Results:** Combination of GERD, FD and IBS-C was noted more frequently in women under 40 with normal body mass index ( $p < 0.05$ ). Classic GERD symptoms were absent in 43.4% of patients with gastrointestinal comorbidity and in 10.3% of patients with isolated GERD ( $p = 0.004$ ). A higher prevalence of belching and nausea was found in patients, suffering from GERD, FD and IBS-C, than in those with isolated GERD ( $p < 0.05$ ). After 4-week lactulose and itopride hydrochloride treatment all the patients with GERD, FD and IBS-C showed a reduction of clinical symptoms ( $p < 0.05$ ) and normalization of pH-metric parameters ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** GERD course in patients with concomitant FD and IBS-C has the following peculiarities: predominance of women, absence of classic GERD-symptoms in almost half of these patients, and frequent combination with other functional symptoms. Combination therapy with lactulose and itopride hydrochloride enables successful control of GERD and FD symptoms as well as esophageal pH normalization.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome with constipation, functional dyspepsia.

## ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность – сосуществование двух или более синдромов или заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени [1]. Один из примеров коморбидной патологии пищеварительного тракта – сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). По данным систематических обзоров, сочетанное течение ГЭРБ встречается у 32-62% пациентов с ФД [2] и у 11-79% пациентов с СРК [3]. Сочетанная функциональная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изменяет клиническую картину ГЭРБ [4], что затрудняет дифференциальную диагностику, приводит к неадекватному назначению лекарственной терапии и ее низкой эффективности [5]. Все это отрицательно влияет на качество жизни больных [6].

Клинико-диагностические особенности сочетанного течения ГЭРБ, ФД и СРК с запором (СРК-З) на сегодняшний день не определены, эффективность различных терапевтических подходов изучена недостаточно.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения и диагностики ГЭРБ в сочетании с ФД и СРК-З по сравнению с изолированным течением ГЭРБ, оценить эффективность терапии лактулозой и итоприда гидрохлоридом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациентов, страдающих ГЭРБ в сочетании с ФД и СРК-З (43 женщины, 17 мужчин, средний возраст –  $37,7 \pm 1,6$  года), и 29 пациентов с изолированным течением ГЭРБ (14 женщин, 15 мужчин, средний возраст –  $43,9 \pm 2,3$  года). Пациенты включались в исследование по мере обращения в гастроэнтерологическое отделение «Дорожной клинической больницы на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»» с июня 2012 г. по июнь 2014 г. Диагноз СРК-З и ФД устанавливали согласно Римским критериям III [7, 8], диагноз ГЭРБ – с учетом жалоб пациента, данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и суточного мониторирования внутрипищеводного pH. Эрозивный эзофагит определяли при наличии эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода, степень которого оценивали по Лос-Анджелесской классификации [9]. Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) диагностировали при наличии изжоги или кислой отрыжки 2 и более раз в неделю и при отсутствии видимых повреждений слизистой оболочки пищевода по результатам ЭГДС, а также при наличии патологических изменений, по данным pH-метрии [9]. При включении больного в исследование оценивали такие симптомы, как изжога, кислая отрыжка, тошнота, отрыжка воздухом. Частоту каждого симптома определяли следующим образом: «0» – отсутствие симптома; «1» – симптом отмечался 1 раз в течение недели;

**Крапивная Оксана Владимировна** – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»». **Алексеевко Сергей Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России.

**Для корреспонденции:** Крапивная Оксана Владимировна – 680000, г. Хабаровск, ул. Волочаевская, 163-96, Российская Федерация. Тел.: +7 (4212) 40 83 47. E-mail: ovkrapivnaya@gmail.com. Алексеевко Сергей Алексеевич – 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация. Тел.: +7 (4212) 40 92 61. E-mail: sa.alexeeenko@gmail.com

**Krapivnaya Oksana Vladimirovna** – MD, PhD, the Head of the Gastroenterological Department, Railroad Clinical Hospital at the Khabarovsk-1 station. **Alekseenko Sergey Alekseevich** – MD, PhD, Professor, the Head of the Hospital Therapy Chair, Far Eastern State Medical University.

**Correspondence to:** Krapivnaya Oksana Vladimirovna – 96-163 Volochaevskaya ul., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. Тел.: +7 (4212) 40 83 47. E-mail: ovkrapivnaya@gmail.com. Alekseenko Sergey Alekseevich – 35 Murav'eva-Amurskogo ul., Khabarovsk, 680000, Russian Federation. Тел.: +7 (4212) 40 92 61. E-mail: sa.alexeeenko@gmail.com

Таблица 1

**Демографические и антропометрические характеристики пациентов с сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3 и изолированным течением ГЭРБ**

Показатель	Пациенты с сочетанием ГЭРБ, ФД и СРК-3 (n=60)	Пациенты с ГЭРБ (n=29)	p
Женщины/мужчины	43/17	13/16	0,026
Средний возраст, годы*	37,7±1,6	43,9±2,3	0,030
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> *	24,6±0,7	28,3±0,9	0,002
Курение, n (%)	14 (23,3)	8 (27,6)	0,575
Употребление алкоголя, n (%)	2 (3,3)	5 (17,2)	0,062

\* Данные представлены в виде  $X \pm m_x$ .

«2» – симптом наблюдался более 2 раз в неделю; «3» – симптом возникал почти каждый день или ежедневно [10]. Тяжесть симптома оценивали по следующей шкале: «0» – отсутствие симптома; «1» – легкая степень тяжести (симптом проходил самостоятельно); «2» – средняя степень тяжести (симптом самостоятельно не проходил, пациент принимал лекарственный препарат, но эпизодически, воздерживаясь от ежедневного применения); «3» – тяжелая степень (симптом самостоятельно не купировался, требовалось ежедневное применение лекарственного препарата). На основании оценки тяжести и частоты рассчитывали общий балл каждого симптома (от 0 до 6).

Двадцати пациентам с сочетанием НЭРБ, ФД, СРК-3 и 14 – с изолированным течением НЭРБ было выполнено суточное мониторирование внутрипищеводного и внутрижелудочного pH с помощью аппарата Digitrapper Mk III (Synectics Medical, Швеция). Двадцатичетырехчасовая pH-метрия проводилась с использованием трехканального катетера с расстоянием между электродами 5 см. Катетер располагали таким образом, чтобы электроды находились на 5 см проксимальнее нижнего пищеводного сфинктера, в его зоне и фундальном отделе желудка. После введения катетера в пищевод пациенту рекомендовали вести дневник с указанием времени приема пищи, сна, времени появления симптомов.

Больные с НЭРБ, ФД и СРК-3 были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы (n=10) получали лактулозу (Дюфалак, Abbott GmbH & Co. KG) в индивидуально подобранной дозировке. Пациенты 2-й группы (n=10) дополнительно к лечению получали итоприда гидрохлорид (Ганатон, Abbott GmbH & Co. KG) в дозе 150 мг в день. Исходные характеристики этих групп были одинаковы. До и через 4 недели от начала лечения оценивали клиническую симптоматику СРК и ГЭРБ, показатели pH-метрии.

Полученные результаты обрабатывались статистически с определением достоверности различий

по t-критерию Стьюдента. В случае повторных измерений использовался парный критерий Стьюдента. Для непараметрических признаков применяли критерий  $\chi^2$ , а при небольшом числе наблюдений – двусторонний вариант точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $X \pm m_x$ ).

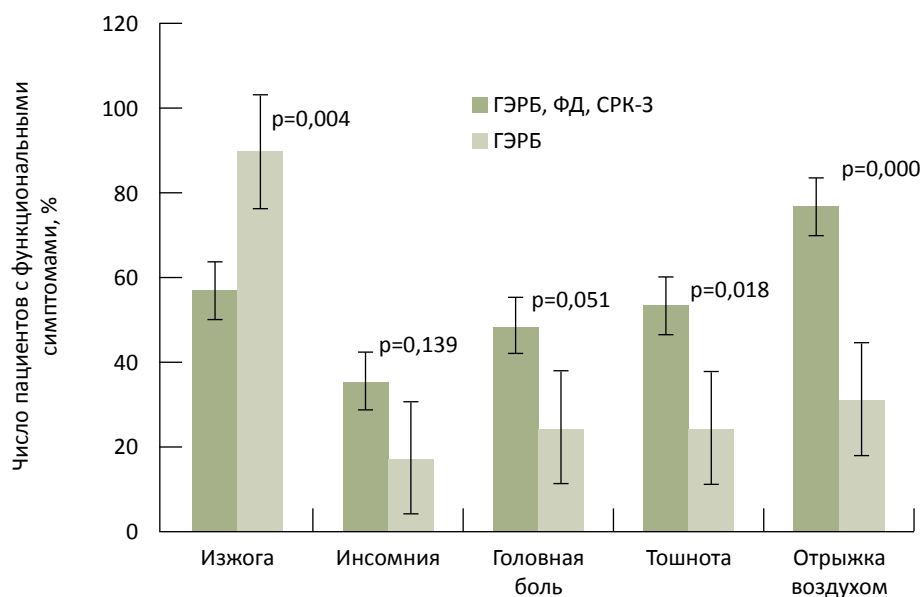
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сочетание ГЭРБ с ФД и СРК-3 достоверно чаще встречалось у лиц женского пола моложе 40 лет с нормальным индексом массы тела ( $p < 0,05$ ). Изолированное течение ГЭРБ чаще наблюдалось у мужчин старше 40 лет с избыточным весом ( $p < 0,05$ ). Никаких существенных различий в других демографических переменных между двумя группами пациентов выявлено не было (табл. 1).

Классические симптомы ГЭРБ (изжога и кислая отрыжка) достоверно чаще встречались у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, чем у больных с сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3 (в 89,7 и 56,6% случаев соответственно,  $p = 0,004$ ). Распространенность таких функциональных симптомов, как отрыжка воздухом, тошнота, нарушение сна, головная боль, была выше среди пациентов с сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3, чем среди больных с изолированным течением ГЭРБ, но только для параметров «отрыжка воздухом» и «тошнота» различия достигали статистической значимости ( $p < 0,05$ , см. рисунок). Доля пациентов с умеренными и тяжелыми классическими симптомами ГЭРБ ( $\geq 5$  баллов в среднем при оценке частоты и тяжести изжоги, кислой отрыжки) существенно не различалась между группами: 16 (61,5%) из 26 пациентов с изолированной ГЭРБ, 21 (61,7%) из 34 больных с сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3 ( $p = 0,803$ ).

По данным эндоскопического исследования, эрозивный эзофагит чаще наблюдался у пациентов





Распространенность клинических симптомов у пациентов с сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3 и изолированным течением ГЭРБ

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий.

с изолированным течением ГЭРБ (в 51,7% случаев), чем с сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3 (в 30,0% случаев), однако разница не была статистически значимой ( $p=0,079$ ). Среди больных с сочетанной патологией ЖКТ преобладали лица с эзофагитом легкой степени тяжести (эзофагит степени А в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией). У пациентов с изолированным течением ГЭРБ эзофагит степени А, В и С диагностирован у пяти, шести и че-

тырех человек соответственно (17,2; 20,6 и 13,8%). Неэрозивная рефлюксная болезнь выявлена у большинства пациентов с сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3 (70%).

Двадцати пациентам с сочетанием НЭРБ, ФД, СРК-3 и 14 пациентам с изолированным течением НЭРБ выполнено суточное мониторирование внутрипищеводного рН (табл. 2). Среднее количество кислых и щелочных рефлюксов, а также другие рН-

Таблица 2

Результаты суточного мониторирования внутрипищеводного рН у пациентов с сочетанием НЭРБ, ФД, СРК-3 и изолированным течением НЭРБ

Показатель, $X \pm m_x$	Пациенты с сочетанием НЭРБ, ФД, СРК-3 (n=20)	Пациенты с НЭРБ (n=14)	p
Среднее время с внутрипищеводным рН<4/24 ч, %	17,8±4,7	10,2±3,9	0,252
Среднее количество кислых гастроэзофагеальных рефлюксов	77,4±6,8	75,8±5,6	0,866
Среднее значение индекса DeMeester/24 ч	58,8±9,6	33,4±4,2	0,043
Среднее значение индекса симптома, %	52,8±9,8	57,9±10,6	0,731
Среднее время с внутрипищеводным рН>7/24 ч, %	26,1±6,7	15,8±4,6	0,256
Среднее количество щелочных рефлюксов (рН>7) в пищеводе	29,7±3,8	34,8±3,6	0,357

метрические показатели существенно не различались между группами ( $p > 0,05$ ).

Двадцать пациентов с НЭРБ, ФД, СРК-3 были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, степени тяжести НЭРБ, ФД и СРК-3. У всех больных диагностирован смешанный вариант ФД. Пациенты 1-й группы ( $n=10$ ) получали лактулозу в средней дозе  $40,5 \pm 5,7$  мл в сутки. Больные из 2-й группы ( $n=10$ ) принимали комбинацию итوپрида гидрохлорида 150 мг в сутки с лактулозой в средней суточной дозе  $39,5 \pm 6,5$  мл. Через 4 недели лечения у пациентов обеих групп частота стула повысилась с  $1,1 \pm 0,1$  до  $3,5 \pm 0,2$  раза в неделю. Частота симптомов НЭРБ достоверно уменьшилась во 2-й группе ( $p=0,002$ ). У всех больных, получавших лечение итوپрида гидрохлоридом, и у пяти пациентов 1-й группы купирована симптоматика ФД ( $p=0,035$ ; точный критерий Фишера). Положительная динамика рН-метрических показателей наблюдалась у пациентов обеих групп, но только у пациентов 2-й группы, получавших комбинацию итوپрида гидрохлорида с лактулозой, различия основных показателей суточного мониторирования внутрипищеводного рН до и после лечения достигали уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, женщины чаще страдали коморбидной патологией ЖКТ по сравнению с мужчинами. Подобные данные были получены в исследовании S.S. Yagandi и соавт. [11]. Причина высокой распространенности сочетанной функциональной патологии у женщин неизвестна. Обсуждается влияние половых гормонов, гендерных различий в восприятии боли [12].

По нашим данным, высокий индекс массы тела (более  $25 \text{ кг/м}^2$ ) чаще встречался у больных с изолированным течением ГЭРБ, чем у пациентов с сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3. Как продемонстрировано в клинических и популяционных исследованиях, ожирение является фактором риска развития ГЭРБ, но не СРК и ФД [13]. Наше исследование не выявило никаких существенных различий в частоте курения или употребления алкоголя между пациентами с изолированным и сочетанным течением ГЭРБ.

Мы изучили частоту таких функциональных симптомов, как тошнота, отрыжка воздухом, головная боль и инсомния, у пациентов с изолированным течением ГЭРБ и сочетанием ГЭРБ, ФД, СРК-3. По нашим данным, частота этих симптомов была выше при сочетанной патологии ЖКТ, однако различия достигали уровня статистической значимости только для параметров «тошнота» и «отрыжка воздухом». Жалобы на тошноту и отрыжку часто встречаются как при ГЭРБ, так и при ФД [14]. Для дифференциальной диагностики НЭРБ с ФД рекомендуется применять суточное мониторирование внутрипищеводного рН или эмпирическую кислотосупрессивную терапию [14]. По сведениям ряда авторов, жалобы на плохой сон часто наблюдаются и у пациентов с ГЭРБ, и у больных с СРК [15, 16]. Нарушения сна ухудшают течение СРК и являются причиной формирования ГЭРБ, рефрактерной к лечению [15, 16]. Установлено, что нарушение сна наряду с частой абдоминальной болью повышает вероятность развития ГЭРБ у больных с СРК [13].

В нашем исследовании в структуре ГЭРБ у пациентов с коморбидной патологией ЖКТ доминировала НЭРБ – в 70% случаев. У больных с изолиро-

Таблица 3

Данные суточного мониторирования внутрипищеводного рН у больных 1-й и 2-й групп до и после лечения

Показатель, $X \pm m_x$	1-я группа ( $n=10$ )		2-я группа ( $n=10$ )	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Среднее время с внутрипищеводным рН < 4/24 ч, %	$17,9 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,4^{**}$	$19,7 \pm 2,1^*$	$0,5 \pm 0,1^{***, ****}$
Среднее количество гастроэзофагеальных рефлюксов	$96,0 \pm 18,5$	$60,5 \pm 11,1^{**}$	$109,4 \pm 17,2^*$	$16,1 \pm 4,5^{***}$
Среднее значение индекса DeMeester/24 ч	$67,1 \pm 8,2$	$28,3 \pm 1,7^*$	$68,9 \pm 7,2^*$	$1,5 \pm 0,1^{***, ****}$
Среднее значение внутригастрального рН за период 24 ч	$1,4 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3^{**}$	$1,4 \pm 0,1^*$	$2,2 \pm 0,1^{***, ****}$

\* Достоверность межгрупповых различий до лечения ( $p > 0,1$ ).

\*\* Достоверность различий показателей до и через 4 недели после лечения ( $p > 0,05$ ).

\*\*\* Достоверность различий показателей до и через 4 недели после лечения ( $p < 0,001$ ).

\*\*\*\* Достоверность межгрупповых различий после лечения ( $p < 0,05$ ).

ванным течением ГЭРБ с одинаковой частотой встречались эрозивный эзофагит и НЭРБ (в 44,8 и 55,2% случаев соответственно). Классические симптомы патологического гастроэзофагеального рефлюкса отсутствовали у 43% больных с сочетанием ГЭРБ, ФД и СРК-3. Гипотеза о возможном течении ГЭРБ под маской ФД и СРК проверялась в нескольких исследованиях. Y.L. Xiao и соавт. провели суточное мониторирование внутрипищеводного pH 186 пациентам с клиникой ФД и у 32% больных выявили патологические изменения, характерные для НЭРБ [17]. Результаты нашего исследования и данные литературы свидетельствуют о трудностях диагностики ГЭРБ у больных с функциональной патологией ЖКТ. В сложных случаях необходимо проводить суточную pH-метрию.

Алгоритм лечения ГЭРБ у больных с сочетанием ФД и СРК-3 не разработан. Этой проблеме были посвящены недавно проведенные исследования Н. Mönnikes и J.C.Y. Wu. В работе Н. Mönnikes приняли участие 1888 больных с ГЭРБ, среди них у 15% наблюдались СРК-подобные симптомы [18]. Пациенты получали 40 мг пантопразола на протяжении 8 недель. Эффективность лечения пантопразолом через 4 и 8 недель была ниже у пациентов с сочетанием ГЭРБ и СРК, чем у страдающих изолированной ГЭРБ ( $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что наличие СРК-подобных симптомов отрицательно влияет на результаты лечения ГЭРБ. В исследовании J.C.Y. Wu изучалась эффективность приема ингибиторов протонной помпы «по требованию» у больных с разными формами ГЭРБ [19]. Сопутствующие ФД и СРК были двумя независимыми прогностическими факторами неэффективности терапии ГЭРБ «по требованию».

Тактика ведения пациентов с сочетанием ГЭРБ и функциональных заболеваний ЖКТ в случае низкой эффективности ингибиторов протонной помпы не определена. В нашем исследовании мы назнача-

ли пациентам данной группы прокинетику итоприда гидрохлорид в комбинации с лактулозой. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с помощью итоприда гидрохлорида можно успешно контролировать клинические симптомы НЭРБ и ФД у больных с сочетанной функциональной патологией, а также уровень pH в пищеводе, количество гастроэзофагеальных рефлюксов. Как продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику пищевода и желудка и ускоряет опорожнение желудка [20].

По результатам российского многоцентрового клинического исследования было отмечено, что у больных с изжогой применение итоприда гидрохлорида в течение 4 недель приводило к полному устранению симптома в 60,4%, значительному уменьшению выраженности изжоги – в 27,8%. Отрыжка исчезла полностью у 48,1% больных, значительно уменьшилась у 34,7%, регургитация (срыгивание) – у 88,1 и 11,9% соответственно [21].

## Выводы

1. Особенности течения ГЭРБ у больных с ФД и СРК-3 связаны с отсутствием классических симптомов ГЭРБ почти в половине случаев, частым сочетанием с такими функциональными симптомами, как отрыжка воздухом, тошнота, нарушение сна, головная боль, высокой распространенностью неэрозивной формы ГЭРБ.
2. Сочетанное течение ГЭРБ с ФД и СРК чаще отмечается у женщин моложе 40 лет с нормальным индексом массы тела.
3. Применение комбинации лактулозы (Дюфалака) и итоприда гидрохлорида (Ганатона) приводит к нормализации стула, купированию проявлений ГЭРБ и ФД, уменьшению показателей кислотной экспозиции в пищеводе у больных с сочетанием ГЭРБ и СРК-3.
4. Крапивная ОВ, Алексеенко СА. Опыт применения омепразола быстрого высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с функциональной диспепсией и с синдромом раздраженного кишечника с запором. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;(2): 25-9. (Krapivnaya OV, Alekseenko SA. [Application of immediate-release omeprazole in the gastroesophageal reflux disease with functional dyspepsia and constipation predominant irritable bowel syndrome]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2014;(2):25-9. Russian).
5. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. Gut. 2012;61(9):1340-54.

## Литература

1. Стяжкина СН, Журавлев КВ, Леднева АВ, Ларин ВВ, Климентов МН, Чернышева ТЕ. Роль коморбидной патологии в хирургии. Фундаментальные исследования. 2011;(7):138-40. (Styazhkina SN, Zhuravlev KV, Ledneva AV, Larin VV, Klimentov MN, Chernysheva TE. [Role of comorbid pathology in surgery]. Fundamental'nye issledovaniya. 2011;(7):138-40. Russian).
2. Keohane J, Quigley EM. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. MedGenMed. 2007;9(3):31.
3. De Bortoli N, Martinucci I, Bellini M, Savarino E, Savarino V, Blanzini C, Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2013;19(35):5787-97.

6. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Arakawa T. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(6):1151-6.
7. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480-91.
8. Алексеенко СА, Логинов АФ, Крапивная ОВ, Николаева АЕ. Соответствие Римских критериев II и III в диагностике функциональной диспепсии и сравнительная оценка эффективности ее лечения малыми дозами фамотидина. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006;(5): 25-7. (Alekseenko SA, Loginov AF, Kravivnaya OV, Nikolaeva AE. [The Rome II and III criteria in diagnostic management of functional dyspepsia and comparative assessment of its treatment with low dose famotidin]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2006;(5):25-7. Russian).
9. Алексеенко СА. Алгоритмы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фарматека. 2006;(1): 48-9. (Alekseenko SA. [Algorithm for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. *Farmateka.* 2006;(1):48-9. Russian).
10. Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C, Badcock CA, Kellow JE. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut.* 1998;43(2):256-61.
11. Yarandi SS, Nasseri-Moghaddam S, Mostajabi P, Malekzadeh R. Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. *World J Gastroenterol.* 2010;16(10):1232-8.
12. Frissora CL, Koch KL. The role of gender and biological sex in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(4):257-63.
13. Jung HK, Halder S, McNally M, Locke GR 3<sup>rd</sup>, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):453-61.
14. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1466-79.
15. Bellini M, Gemignani A, Gambaccini D, Toti S, Menicucci D, Stasi C, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Bedini R, de Bortoli N, Marchi S. Evaluation of latent links between irritable bowel syndrome and sleep quality. *World J Gastroenterol.* 2011;17(46): 5089-96.
16. Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol.* 2012;47(7):760-9.
17. Xiao YL, Peng S, Tao J, Wang AJ, Lin JK, Hu PJ, Chen MH. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2626-31.
18. Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H, Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(27): 3235-41.
19. Wu JC, Lai LH, Chow DK, Wong GL, Sung JJ, Chan FK. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(2):155-60.
20. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, Boecxstaens V, Farré R, Gasbarrini A, Tack J. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):99-105.
21. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Трухманов АС. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009;(6):17-22. (Ivashkin VT, Sheptulin AA, Trukhmanov AS. [Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2009;(6): 17-22. Russian).



## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Белякова С.В.<sup>1</sup>, Белоусова Е.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> МБУЗ «Орехово-Зуевская центральная городская больница»; 142611, Московская обл., г. Орехово-Зуево, ул. Барышникова, 13, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Актуальность.** За последнее десятилетие во всем мире, в том числе и в России, наметился отчетливый рост заболеваемости хроническим панкреатитом в разных возрастных группах. Заболевание имеет прогрессирующий характер, сопровождается развитием осложнений и снижением функциональной активности поджелудочной железы. Лечение необходимо начинать рано, до развития осложнений, а назначения лекарственной терапии должны соответствовать международному опыту и принятым российским рекомендациям. Одним из основных принципов лечения хронического панкреатита является постоянный прием ферментных препаратов в высоких дозах. Рекомендуются современные лекарственные формы ферментов – микрогранулы, минимикрогранулы или микротаблетки. Для достижения желаемого лечебного результата необходимо сознательное участие больного в выборе лечения и неукоснительное выполнение данных рекомендаций, то есть высокая комплаентность (приверженность к лечению).

**Цель исследования** – оценка приверженности к лечению больных хроническим панкреатитом в Московской области; выявление используемых пациентами источников информации о своем заболевании.

**Материал и методы.** У 100 больных хроническим панкреатитом в Московской области применен метод анонимного анкетирования. Больные отвечали на вопросы о степени соблюдения ими врачебных рекомендаций в отношении диеты, употребления алкоголя, режимов приема лекарственных средств (ферментных препаратов). Заполненные анкеты позволяли также оценить источники информации пациентов о своем заболевании.

**Результаты.** Обнаружена довольно низкая приверженность больных к лечению. Полностью соблюдали врачебные рекомендации только 28%, остальные по разным причинам нарушали регулярность приема препаратов, произвольно снижали дозы или заменяли назначенные лекарственные средства на другие – более дешевые, но менее эффективные. При оценке знаний больных о своем заболевании было выявлено, что большинство пациентов (89%) знакомы с основными правилами лечения, и все-таки 53% эти правила не соблюдают. Больные пользуются разными источниками информации, включая специальную литературу и Интернет, причем полученные сведения не могут оценивать правильно. Далеко не все получают информацию о заболевании от врача, и, по-видимому, этой информации недостаточно. В силу указанных причин лечение пациентов не является адекватным.

**Заключение.** Для увеличения эффективности лечения больных хроническим панкреатитом необходимо повышать степень их комплаентности. Работу следует проводить в двух направлениях: 1) совершенствовать знания врачей в изучаемой области и обучать их правильному изложению специального материала больным; 2) применять разные способы обучения пациентов.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, ферментные препараты, приверженность к лечению, обучение пациентов.

### TREATMENT COMPLIANCE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN THE MOSCOW REGION

**Beljakova S.V.<sup>1</sup>, Belousova E.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Orekhovo-Zuevo Central City Hospital; 13 Baryshnikova ul., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region, 142611, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

**Background:** In the past decade, incidence of chronic pancreatitis among different age groups has been growing globally and in Russia. Chronic pancreatitis is a progressive disease characterized by development of complications and decrease of exocrine function of pancreas. Treatment should be initiated early, before the complications occur; therapy should account for international experience and established Russian guidelines. Continuous usage of high-dose enzyme preparations preferably in modern dosage forms (microgranules, minimicrospheres or microtablets) is one of the key principles in the management of chronic pancreatitis. Patient's cooperative behavior and good compliance is crucial for achieving treatment targets.

**Aim:** To assess treatment compliance among patients with chronic pancreatitis in the Moscow Region and to identify sources of information on the disease used by the patients.

**Materials and methods:** One hundred patients with chronic pancreatitis in Moscow Region were questioned anonymously on their adherence to the medical recommendations for diet, alcohol consumption and medications, particularly enzyme preparations. Patients' sources of information on the disease were also determined.

**Results:** Poor compliance results were shown: only 28% of patients were fully adherent to medical recommendations; other patients took their medications irregularly, changed drug doses or preparations choosing less expensive and effective drugs. The majority of patients (89%) were aware of the main treatment principles, though, 53% didn't adhere to them. Patients used varied sources of information on the disease including special literature and the web; nevertheless, the information could be incorrectly understood. Only some patients received disease-related information from their physician, and many of the patients described physician-derived information as insufficient. As a result, treatment was often inadequate.

**Conclusion:** Improved patients' compliance is a crucial factor in achieving treatment targets in chronic pancreatitis. Two-way interventions are needed: 1. training of physicians in the disease field and in presenting clear and correct information to patients. 2. multimodal patients' education.

**Key words:** chronic pancreatitis, enzyme preparations, adherence, compliance, patient's training.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит – прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, характеризующееся нарастающими и необратимыми некротическими и воспалительно-деструктивными изменениями паренхимы, приводящими к стойкому нарушению функции органа.

В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта хронический панкреатит составляет 5,1-9%, а в общей клинической практике – 0,2-0,6% [1]. За последние 30 лет во всем мире отмечена тенденция к более чем двукратному росту заболеваемости хроническим панкреатитом [2, 3]. Распространенность этого заболевания в Европе составляет 25-26,4 случая на 100 тыс. населения в год [3, 4].

В России также наблюдается рост заболеваемости хроническим панкреатитом, его распространенность у детей составляет 9-25 случаев, а у взрослых – 27,4-50 случаев на 100 тыс. населения [5, 6]. В развитых странах наблюдается тенденция формирования заболевания в более раннем возрасте: средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет [5]. Среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин [5]. Есть данные, согласно которым, в Москве заболеваемость хроническим панкреатитом за период с 1993 по 2003 г. удвоилась, а распространенность возросла в 3 раза у взрослых и в 4 – у подростков [7].

Консервативное лечение хронического панкреатита направлено на устранение основных симптомов заболевания и включает несколько задач: купирование абдоминальной боли, ликвидацию или уменьшение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, коррекцию углеводного обмена и нормализацию трофологического статуса больного [8, 9].

Одной из наиболее важных составляющих лечения хронического панкреатита является терапия полиферментными препаратами, поскольку независимо от этиологии заболевания всегда происходят прогрессирование процесса и нарушение функций поджелудочной железы. Заместительная ферментная терапия показана больным при наличии экскреторной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ). При этом оптимизируется всасывание жиров, исчезает стеаторея, нормализуется нутритивный статус больных и улучшается качество их жизни [6, 10]. Наиболее эффективными средствами являются современные формы ферментов – микропланкетки и минимикросферы, превышающие эффективность изживших себя таблетированных форм препаратов панкреатина. Улучшение результатов лечения в связи с применением микрогранулированных ферментных средств объясняется их структурой: каждая гранула имеет защитное покрытие, препятствующее инактивации липазы и протеаз под действием

**Белякова Светлана Валентиновна** – врач-гастроэнтеролог МБУЗ «Орехово-Зуевская центральная городская больница». **Белюсова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНКИ, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей МОНКИ, главный гастроэнтеролог Московской области.

**Для корреспонденции:** Белякова Светлана Валентиновна – 142611, Московская обл., г. Орехово-Зуево, ул. Барышниковая, 13, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 524 53 30. E-mail: sve79@yandex.ru

**Beljakova Svetlana Valentinovna** – physician-gastroenterologist, Orekhovo-Zuevo Central City Hospital. **Belousova Elena Aleksandrovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of the Chair of Gastroenterology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI; Principal Gastroenterologist of the Moscow Region.

**Correspondence to:** Beljakova Svetlana Valentinovna – 13 Baryshnikova ul., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region, 142611, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 524 53 30. E-mail: sve79@yandex.ru

соляной кислоты и пепсина. Кроме того, вследствие маленького размера гранул и их большего количества в капсуле увеличивается площадь контакта химуса с ферментом и осуществляется одновременный пассаж пищи и ферментных средств из желудка в тонкую кишку [8, 11, 12]. Препараты панкреатина также различаются по количеству содержащихся в них липазы, протеаз и амилазы. В соответствии с международным опытом и Российскими рекомендациями по диагностике и лечению хронического панкреатита для адекватного купирования симптомов ЭНПЖ пациент должен получать не менее 25000-40000 ЕД липазы на основной прием пищи и 10000-25000 ЕД на промежуточные приемы, то есть суточная доза должна составлять 105000-170000 ЕД липазы [9, 13, 14, 15].

Поскольку при хроническом панкреатите происходит необратимое прогрессирующее разрушение паренхимы поджелудочной железы, пациентам требуется проведение пожизненной заместительной ферментной терапии, иногда в дозе, нарастающей соответственно прогрессированию заболевания [13]. Важнейшими факторами, влияющими на эффективность заместительной ферментной терапии, служат правильный выбор формы препарата (микрoгранулированные ферменты), его суточной и разовой дозы, кратности и продолжительности приема.

Назначение адекватной терапии имеет большое значение для эффективного лечения хронического панкреатита, однако не менее важно поведение пациента, который, в свою очередь, должен строго придерживаться врачебных рекомендаций, а также вести правильный образ жизни. Поэтому такое понятие, как приверженность больных к лечению (комплаентность), то есть степень соответствия выполнения пациентом предписанного режима лечения, является важным фактором,

во многом определяющим его эффективность. Помимо приема препаратов комплаентность включает соблюдение диеты, а в случае необходимости и изменение образа жизни.

Степень приверженности к фармакотерапии определяется процентом от назначенных доз лечения к фактически принятым за определенный период времени [16]. Высокая комплаентность – существенный аспект лечения практически всех хронических болезней, в том числе хронического панкреатита. Низкая приверженность значительно уменьшает эффективность лечения, увеличивая частоту осложнений и смертность, а также повышая расходы на здравоохранение [17, 18, 19]. О некомплаентности обычно говорят в тех случаях, когда пациент не выполняет первоначальное предписание: не принимает назначенную дозу, нарушает режим приема препарата или преждевременно прекращает лекарственную терапию.

Целью исследования была оценка приверженности к лечению больных хроническим панкреатитом в Московской области, а также выявление тех источников информации о своем заболевании, которыми пользуются пациенты.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование больных хроническим панкреатитом, проживающих в Московской области, по вопросу их приверженности к лечению, а также по самообразованию и источникам получения информации о своем заболевании. Группа больных хроническим панкреатитом состояла из 100 человек: 32 мужчин и 68 женщин. Процентный состав больных хроническим панкреатитом различной этиологии был следующим.

Билиарный панкреатит . . . . .	46%
Алкогольный панкреатит . . . . .	32%
Идиопатический панкреатит . . . . .	13%

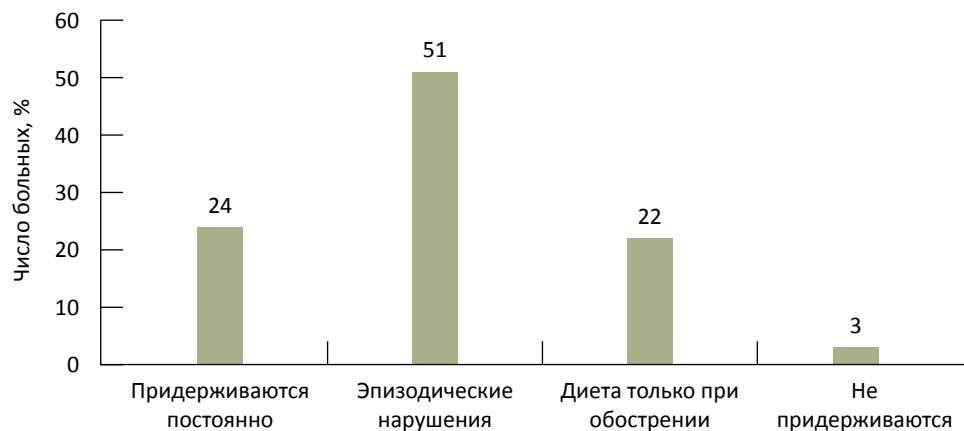


Рис. 1. Соблюдение диеты больными хроническим панкреатитом

Гиперлипидемический панкреатит . . . . . 7%  
 Обструктивный панкреатит (папиллит) . . . 2%

По анкетам, заполненным пациентами, был проведен анализ образа жизни больных хроническим панкреатитом, включающий вопросы соблюдения диеты и употребления алкоголя, а также степени выполнения рекомендаций врача по приему лекарственных препаратов. Учитывали, принимает ли пациент все назначенные ему лекарства, в соответствующей ли дозировке и как длительно. Были проанализированы причины некомплаентности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

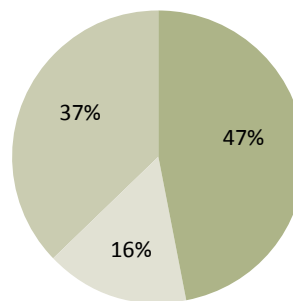
По характеру питания были получены следующие результаты: среди больных хроническим панкреатитом постоянно придерживаются диеты 24%, большинство пациентов (51%) допускают эпизодические нарушения, 22% соблюдают диету только при обострении заболевания, 3% вообще не придерживаются диеты (рис. 1).

Знали о запрете приема алкоголя 94% больных хроническим панкреатитом. Часть из них отрицают его употребление после установления диагноза. В ряде случаев пациенты признались, что продолжают принимать спиртное «иногда», «по праздникам», а некоторые не скрывали, что принимают алкогольные напитки «как раньше»:

- не употребляют . . . . . 56%
- употребляют иногда . . . . . 39%
- употребляют, как раньше . . . . . 5%

Анализ соблюдения больными рекомендаций врача по приему лекарственных препаратов показал следующие результаты: лишь 28% больных соблюдают рекомендации полностью, большинство (70%) – частично, причем больные сами устанавливают значение этого слова; совсем не придерживаются врачебных рекомендаций 2% пациентов.

На примере ферментных препаратов видно, в чем проявляется отсутствие приверженности к лечению. Больные уменьшают дозировку, кратность или длительность приема, то есть не получают эффективную высокую суточную и курсовую дозу или заменяют микросферы на таблетированные формы, самостоятельно выбирая малоэффективные препараты. Многие больные нарушают рекомендации сразу по нескольким пунктам. Наибольшее число случаев некомплаентности приходится на уменьшение длительности приема ферментных средств: 53% больных (n=53) не принимают препараты постоянно, хотя в соответствии с принятыми рекомендациями прием ферментов должен быть очень длительным или пожизненным [13]. Из этой группы 16% используют ферменты только при обострении заболевания



- Постоянный прием
- Не принимают при отсутствии жалоб
- Периодический прием

Рис. 2. Длительность приема ферментных препаратов

и отсутствию жалоб, а 37% принимают их нерегулярно, «как придется» (рис. 2).

- Снижают дозу . . . . . 45%
- Меняют микросферы на таблетки . . . . . 27%
- Уменьшают длительность приема . . . . . 53%
- Уменьшают кратность приема . . . . . 24%

Анализ причин невыполнения назначений врача показал, что подавляющее большинство больных нарушают рекомендации по материальным соображениям или объясняют это отсутствием необходимости приема при улучшении самочувствия. Другими причинами служат нечеткость рекомендаций врача, боязнь «привыкания», впечатление, что назначено «много лекарств», забывчивость, причем некоторые больные называют несколько причин:

- материальные трудности . . . . . 47%
- улучшение самочувствия . . . . . 41%
- «много лекарств» . . . . . 6%
- нечеткость рекомендаций врача . . . . . 5%
- «забыл» . . . . . 4%
- боязнь «привыкания» . . . . . 2%

Проведенный на основании данных анкет анализ уровня знаний больных о своем заболевании показал: 79% пациентов знают, что требуется постоянное лечение их болезни, 16% считают, что достаточно периодического лечения, 5% убеждены в том, что хронический панкреатит можно вылечить. При этом 20% больных занимаются самолечением, принимают травы и биологически активные добавки, которые врач не назначал.

Анкетирование также позволило выявить источники информации больных о хроническом панкреатите. Первые сведения о болезни все пациенты получают от врача, а 17% – дополнительно из других источников: из популярной и специальной литературы, из Интернета и от других людей (см. таблицу).



## Источники информации о заболевании

Источник информации	Число больных, %	
	в начале заболевания	в дальнейшем
Не изучал	-	20
Беседа с врачом	100	63
Популярная литература	7	30
Специальная литература	2	18
Интернет	6	29
Беседа с другими людьми	2	3

В дальнейшем ситуация меняется: 20% больных проблемой хронического панкреатита больше не интересуются и никак ее не изучают. Основная масса больных продолжает получать информацию о своем заболевании от врача, однако неизвестно, в каком объеме. Значительно увеличивается число больных, читающих популярную и специальную литературу и занимающихся поисками информации в Интернете. Как показал опрос, большинство пациентов пользуются сразу несколькими источниками информации: от врача, из литературы и Интернета (46%), 17% больных занимаются самообразованием, не обращаясь к врачу. Столько же больных, наоборот, получают знания о своей болезни только от врача. Учитывая тот факт, что многие больные получали сведения от врачей, мы задались вопросом: врачи каких специальностей рассказывали пациентам об их болезни. Ответы показали: в 86% случаев обучением больных занимаются гастроэнтерологи, а терапевты и врачи стационаров не уделяют этому достаточно внимания (16 и 17% случаев соответственно).

Осознание необходимости проведения постоянной поддерживающей терапии имеет большое значение для понимания пациентами сути своего заболевания. На вопрос анкеты: «Проводил ли с Вами кто-то из врачей беседу о необходимости постоянного поддерживающего лечения» больные ответили таким образом:

- нет, не проводили . . . . . 11%
- да, гастроэнтеролог . . . . . 73%
- да, терапевт . . . . . 12%
- да, хирург . . . . . 4%

Таким образом, о таком жизненно важном принципе лечения, как проведение постоянной поддерживающей терапии, пациенты узнают в основном от гастроэнтерологов, а терапевты и хирурги не акцентируют внимание больных на этой проблеме, хотя предполагается, что роль врача в получении больными знаний о своем заболева-

нии должна быть высока. Часть больных вообще не получает информации от врачей (11%).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение вопросов приверженности больных к лечению так же важно для исхода заболевания, как и назначение грамотной адекватной терапии. Оба фактора влияют на прогноз болезни. В нашей работе был выявлен ряд интересных тенденций, характеризующих состояние этой проблемы в Московской области, но мы полагаем, что с определенной долей вероятности наши данные могут быть экстраполированы на всю Россию. К сожалению, приходится констатировать, что приверженность к лечению у наших пациентов с хроническим панкреатитом чрезвычайно низкая, так как полностью соблюдают рекомендации врачей по приему лекарственных препаратов менее трети больных, а еще 70% придерживаются рекомендаций лишь частично, причем больные определяют эту «частичность» абсолютно произвольно. Основной причиной несоблюдения рекомендаций по фармакотерапии являются материальные трудности, а отказа от лечения – улучшение самочувствия.

Следует особо остановиться на пункте о самостоятельной замене больными микрогранулированных ферментных средств на таблетированные. Согласно анкетам, это делает почти треть пациентов. При этом эффективность лечения вообще можно поставить под сомнение. Нам представляется, что причинами такой замены являются недостаточная информированность больных и навязчивая реклама в средствах массовой информации, пропагандирующая таблетированные препараты как панацею.

Интересен вопрос о соблюдении больными длительности приема препаратов. Из данных рис. 2 видно, что 53% пациентов не придерживаются постоянного приема ферментов. Вместе с тем 79% больных в курсе, что требуется непрерывное лечение. Таким образом, несмотря на это знание, пациенты все-таки не соблюдают рекомендаций. Необходимо понять, почему это происходит, и ликвидировать это противоречие. Согласно ответам пациентов, только 11% не получали от врачей информацию о необходимости непрерывного лечения, а в 89% случаев врачи проводили соответствующие беседы. Очевидно, сведения о хроническом панкреатите не были изложены соответствующим образом и не были понятны больным. Именно это, по-видимому, заставляет больных искать дополнительные источники информации, не всегда доступные их пониманию (например, специальная литература). Еще

менее продуктивно в этом смысле общение с другими людьми и перенимание их опыта лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами в Московской области исследование показало, что приверженность больных хроническим панкреатитом к лечению нельзя считать высокой, поэтому зачастую пациенты не получают терапию, отвечающую современным требованиям. Уровень знаний пациентов о своем заболевании также оставляет желать лучшего – 20% из них не осведомлены о необходимости пролонгированного лечения и столько же занимаются самолечением.

Эффективный комплаенс предусматривает односторонние действия как со стороны меди-

ков, так и со стороны пациента. Пути к повышению приверженности и, как следствие, увеличению эффективности проводимого лечения – это обучение пациентов и оптимальное взаимодействие врача с больным [16]. Поэтому работу, с нашей точки зрения, следует проводить в двух направлениях:

– повышение знаний врачей в изучаемой области и их обучение правильному изложению специального материала больным;

– обучение пациентов. При этом его формы могут быть различными: краткие беседы во время визита, школы для больных, популярные брошюры, написанные профессионалами, средства массовой информации. Для достижения желаемого результата необходимо сознательное участие больных в процессе как лечения, так и обучения.

## Литература

1. Маев ИВ, Вьючнова ЕС, Дичева ДТ, Овсянникова ЕВ. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001;11(6):54-7. (Maev IV, V'yuchnova ES, Dicheva DT, Ovsyannikova EV. [Efficacy of proton pump inhibitor – omeprazole (Losec MUPS) in relapse of chronic pancreatitis]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2001;11(6):54-7. Russian).
2. Маев ИВ, Казюлин АН, Кучерявый ЮА, Демочко ЕА, Пирогова АИ. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита. В: Цуканов ВВ, ред. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы Третьей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции. Красноярск; 2003. с. 49-52. (Maev IV, Kazulin AN, Kucheryayuu YuA, Demochko EA, Pirogova AI. Some epidemiological aspects of chronic pancreatitis. In: Tsukanov VV, editor. Clinical epidemiological and ethno-ecological aspects of digestive organs diseases. Materials of the 3<sup>rd</sup> East-Siberian Gastroenterology Conference. Krasnoyarsk; 2003. p. 49-52. Russian).
3. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. Lancet. 2003;361(9367):1447-55.
4. Маев ИВ, Казюлин АН, Кучерявый ЮА. Хронический панкреатит. М.: Медицина; 2005. (Maev IV, Kazulin AN, Kucheryayuu YuA. Chronic pancreatitis. Moscow: Meditsina; 2005. Russian).
5. Калинин АВ, Логинов АФ, Хазанов АИ, ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2013. (Kalinin AV, Loginov AF, Khazanov AI, editors. Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment. Manual for physicians. Moscow: MEDpress-inform; 2013. Russian).
6. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(3):235-46.
7. Тучина ЛМ, Порошенко ГГ. Распространенность заболеваний поджелудочной железы среди населения г. Москвы. Российский гастроэнтерологический журнал. 2001;(2):154. (Tuchina LM, Poroshenko GG. [Predominance of the diseases of pancreas in population of Moscow]. Rossiyskiy gastroenterologicheskiy zhurnal. 2001;(2):154. Russian).
8. Губергриц НБ. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. М.: Медпрактика-М; 2003. (Gubergrits NB. Treatment of a pancreatitis. Pancreatic enzyme preparations in gastroenterology. Moscow: Medpraktika-M; 2003. Russian).
9. Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, Smith MD, Van der Merwe S, Watermeyer GA, Ziady CC. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J. 2010;100(12 Pt 2):845-60.
10. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. Int J Pancreatol. 2000;27(1):21-7.
11. Белоусова ЕА, Никитина НВ, Цодиков ГВ. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. Фарматека. 2008;(13):103-8. (Belousova EA, Nikitina NV, Tsodikov GV. [Pancreatic enzyme preparations improve the treatment algorithm for chronic pancreatitis]. Farmateka. 2008;(13):103-8. Russian).
12. Krishnamurthy DM, Rabiee A, Jagannath SB, Andersen DK. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. Ther Clin Risk Manag. 2009;5(3):507-20.
13. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Охлобыстин АВ, Кучерявый ЮА, Трухманов АС, Шептулин АА, Шифрин ОС, Лапина ТЛ, Осипенко МФ, Симаненков ВИ, Хлынов ИБ, Алексеенко СА, Алексеева ОП, Чикунова МВ. Протокол диагностики и лечения хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(4):70-97. (Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryayuu YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khllynov IB, Alekseenko SA,

Alekseeva OP, Chikunova MV. [Protocol diagnostics and treatment of chronic pancreatitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(4):70-97. Russian).

14. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, Uomo G, Andriulli A, Balzano G, Benini L, Calculli L, Campra D, Capurso G, Cavestro GM, De Angelis C, Ghezzi L, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Ventrucci M, Zamboni G, Amodio A, Vantini I; Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Bassi C, Delle Fave G, Frulloni L, Vantini I; Zamboni G. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 6:S381-406.
15. Layer P, Keller J, Lankisch PG. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(2):101-8.
16. Белоусов ЮБ, Кукес ВГ, Лепакхин ВК, Петров ВИ, ред. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. (Belousov YuB, Kukes VG, Lepakhin VK, Petrov VI, editors. Clinical pharmacology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian).
17. Бутов ЮС, Скрипкин ЮК, Иванов ОЛ, ред. Дерматовенерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. (Butov YuS, Skripkin YuK, Ivanov OL, editors. Dermatovenerology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. Russian).
18. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Моисеев ВС. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. (Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension: keys to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian).
19. Чучалин АГ, ред. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. (Chuchalin AG, editor. Pulmonology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian).

## ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* В БОЛЬНИЧНЫХ УСЛОВИЯХ

**Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макаrchук П.А., Русанова Е.В., Великанов Е.В.**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Актуальность.** В течение последнего десятилетия частота инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, увеличилась во всем мире – как в популяции, так и в замкнутых коллективах. До последнего времени основной причиной этой инфекции считалось применение антибиотиков. Повышение заболеваемости и смертности от внебольничной и внутрибольничной клостридиальной инфекции обусловлено новыми высоковирулентными штаммами и сопряжено с тяжелым течением заболевания и увеличением государственных расходов на госпитализацию и лечение.

**Цель** – изучить частоту инфекции *Clostridium difficile* у больных в гастроэнтерологическом стационаре.

**Материал и методы.** В отделение гастроэнтерологии МНИКИ было обследовано 238 больных язвенным колитом, болезнью Крона, хроническим панкреатитом с экскреторной недостаточностью и другими заболеваниями с патогенетически обусловленным синдромом диареи, не получавших антибактериальную терапию в течение последних 6 месяцев. Инфекцию *Clostridium difficile* выявляли с помощью иммунохроматографического теста с определением в кале больных токсинов А и В *Clostridium difficile*.

**Результаты.** Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в исследуемой группе составила 39,1%. При этом частота обнаружения токсинов при разных заболеваниях достоверно не отличалась друг от друга и варьировала в интервале 31,6–37,2%. После проведенного этиотропного лечения у большинства больных диарея была купирована, токсины А и В не были выявлены ни в одном случае.

**Заключение.** Учитывая высокую частоту инфекции *Clostridium difficile* в гастроэнтерологическом отделении среди больных с диареей, авторы предлагают в обязательном порядке включать в алгоритм обследования стационарных больных с диарейным синдромом исследование кала на токсины *Clostridium difficile*.

**Ключевые слова:** *Clostridium difficile*, инфекция, токсины, диарея, гастроэнтерологический стационар.

## PREVALENCE OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION IN HOSPITALIZED PATIENTS

**Volchkova E.V., Belousova E.A., Makarchuk P.A., Rusanova E.V., Velikanov E.V.**

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

**Background:** Over the past decade, the epidemiology of *Clostridium difficile* infection has shown a remarkable increase in incidence in both hospital and community settings. Up to the last time, inappropriate antibiotic usage was considered as the main cause of the infection. The growth of morbidity and mortality rate of *C. difficile* infection is partly due to the worldwide dissemination of new and more virulent *C. difficile* strains, and is associated with increase in severity and related health care costs.

**Aim:** To study the prevalence of *C. difficile* infection in the department of gastroenterology.

**Materials and methods:** The prevalence of *C. difficile* infection in patients with gastrointestinal diseases with diarrheal syndrome who has not received antibiotics within the previous 6 months was investigated. The studied group included 238 diarrheal patients with an inflammatory bowel disease, chronic pancreatitis with excretory pancreas insufficiency, and several other diseases. To identify *C. difficile* infection, A and B toxins in patients' stool were determined using immunochromatography method.

**Results:** The prevalence of *C. difficile* infection in the group studied was found to be 39.1% and didn't significantly differ from that of patients with different diseases (ulcerative colitis – 37.2%, Crohn's disease – 31.6%, chronic pancreatitis – 36.2%). After etiotropic therapy, complete resolution of diarrhea was obtained in majority of patients, none of them tested positive for A and B toxins.

**Conclusion:** Taking into account high frequency of *C. difficile* infection in diarrheal patients in department of gastroenterology authors recommend mandatory detection of *C. difficile* toxins in all hospitalized patients with diarrhea in gastroenterology, therapeutic, surgical departments.

**Key words:** *Clostridium difficile*, infection, toxins, diarrhea, department of gastroenterology.



## ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия частота инфекции, вызванной *Clostridium difficile* (CD), увеличилась во всем мире – как в популяции, так и в замкнутых коллективах. Ранее эту инфекцию связывали только с приемом антибактериальной терапии и развитием антибиотикассоциированных поражений кишечника. Так, развитие антибиотикассоциированной диареи в 10-30% случаев вызвано CD. Псевдомембранозный колит всегда обусловлен инфекцией CD (CD-I) [1]. Сейчас выявлены новые высоковирулентные штаммы CD: риботипы NAP1/BI/027 и ПЦР078. Именно они стали причиной повышения заболеваемости и смертности от клостридиальной инфекции. Эти штаммы выявлялись у больных, как правило, не получавших антибактериальной терапии в течение последних 6 месяцев. Выявление новых штаммов CD и увеличение заболеваемости CD-I, не связанное с приемом антибиотиков, позволили ввести новое понятие community-associated CD-infection, то есть инфекция CD, распространенная в обществе. ПЦР-риботип 078 штамма CD-I стал причиной вспышки внебольничной клостридиальной инфекции в Европе. Гипервирулентный штамм NAP1/BI/027 ассоциирован с тяжелым течением заболевания и увеличением государственных расходов на госпитализацию и лечение [2].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ CD-ИНФЕКЦИИ

Клостридиальная инфекция – одна из самых распространенных в развитых странах, заболеваемость ею значительно выросла с 1993 по 2005 г. [3, 4]. В США заболеваемость CD-I составляет от 6,9 до 46 на 100 тыс. жителей в год [5, 6]. В Великобритании на 100 тыс. жителей приходится 20-30 случаев [7]. В Нидерландах CD-I выявляется у 1,5% больных с диареей [8]. Особое внимание следует обратить на рост CD-I, не связанной с антибактериальной терапией: сейчас она составляет 40-60% от всех случаев CD-I [5, 6, 7].

*C. difficile* – наиболее распространенная причина инфекционной диареи в медицинских учреждениях любого профиля [9, 10, 11, 12]. Например, в США регистрируется в год около 500 тыс. случаев CD-I в больницах и домах престарелых [13]. В Канаде частота CD-I составляет около 4,6 случая на 10 тыс. пациентов [14, 15]. По результатам недавно завершившегося европейского исследования, частота CD-I составляет 4,1 на 10 тыс. пациенто-дней в год [16]. В Великобритании за период с 2007 по 2010 г. частота CD-I сократилась на 54% (с 8,8 до 3,8 случая на 10 тыс. койко-дней), что в значительной степени связано с профилактикой этого заболевания. Истинную частоту CD-I оценить трудно. Отчасти это связано с низкой частотой тестирования пациентов на CD и различиями в методах диагностики. Установленными факторами риска для развития CD-I считаются:

- применение антибиотиков;
- детский возраст (в США ежегодно регистрируется увеличение числа госпитализаций детей с CD-I: в 1997 г. их было 7,24 на 10 тыс. госпитализаций, в 2006 – 12,8 [17]);
- пожилой возраст;
- воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Пациенты с тотальным и левосторонним поражением при язвенном колите подвержены большему риску развития CD-I, чем пациенты с проктитом [18, 19, 20]. При этом клиническая и эндоскопическая картина у пациентов с рецидивом ВЗК с CD-I и без нее практически не различается;
- тяжесть основного заболевания, на фоне которого развилась CD-I;
- сопутствующие заболевания;
- длительность госпитализации, контакты с другими пациентами и медицинским персоналом.

Путь заражения CD – алиментарный, фекально-оральный. Источниками возбудителя являются инфицированные люди и животные. Около 70% детей

**Волчкова Елена Вячеславовна** – науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ. **Макарчук Павел Александрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ. **Белуосова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ, главный гастроэнтеролог Московской области. **Русанова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, руководитель лаборатории микробиологии МОНИКИ. **Великанов Евгений Викторович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения эндоскопии МОНИКИ.

**Для корреспонденции:** Белуосова Елена Александровна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

**Volchkova Elena Vyacheslavovna** – MD, researcher of the Department of Gastroenterology and Hepatology, MONIKI. **Makarchuk Pavel Aleksandrovich** – MD, PhD, senior researcher of the Department of Gastroenterology and Hepatology, MONIKI. **Belousova Elena Aleksandrovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of the Chair of Gastroenterology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI; Principal Gastroenterologist of the Moscow Region. **Rusanova Elena Vladimirovna** – MD, PhD, Head of the Laboratory of Microbiology, MONIKI. **Velikanov Evgeniy Viktorovich** – MD, PhD, leading researcher of the Department of Endoscopy, MONIKI.

**Correspondence to:** Belousova Elena Aleksandrovna – 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

инфицируются в постнатальном периоде. У взрослых эта цифра ниже вследствие приобретенного иммунитета. Субстраты передачи возбудителя при внутрибольничной инфекции включают: фекалии, гастроэнтероскопическую аппаратуру, системы кормления новорожденных, контаминированные объекты внешней среды, особенно в медицинских стационарах (одежда и руки медперсонала).

### ДИАГНОСТИКА CD-ИНФЕКЦИИ

Среди методов диагностики CD-И наиболее широко применяются иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохроматографический тест (ИХТ), реакция латексной агглютинации (РЛА). Эти методы высокоспецифичны, позволяют выявить токсины А и В, глютаматдегидрогеназу CD (основной антиген микроба), достаточно просты в проведении и дают быстрый ответ. Однако чувствительность ИФА и РЛА составляет всего 60-65%, чувствительность ИХТ – 87% [21, 22]. К сожалению, невысокая чувствительность указанных методов не позволяет исключить CD-И в отсутствие токсинов в кале.

Наиболее перспективным методом, имеющим самую высокую чувствительность и специфичность, является ПЦР-диагностика, позволяющая определять в кале антигены CD. Однако в России этот метод пока малодоступен. «Золотым стандартом» остается бактериологическое исследование с выделением токсигенной культуры CD, но в мире этот метод практически не используется из-за высокой стоимости и длительности проведения [23]. Эндоскопическое исследование целесообразно и информативно только в случаях заболевания псевдомембранозным колитом. Исследование на CD в настоящее время показано всем пациентам с диареей, не прекращающейся в течение 2 дней, при отрицательных результатах анализов на другие основные энтеропатогены и всем госпитализированным пациентам, у которых диарея не прекращается 72 часа независимо от их общего клинического состояния.

Учитывая данные зарубежных исследователей, свидетельствующие о высоком уровне внутрибольничной CD-И, и отсутствие статистических данных, касающихся CD-И в России, в отделении гастроэнтерологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» совместно с отделением микробиологии было проведено исследование, целью которого являлось установление частоты CD-И у больных в гастроэнтерологическом стационаре.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За 2 года в отделение гастроэнтерологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» было госпитализировано 2468 пациентов в возрасте от 18

до 72 лет. Из них у 238 выявлен диарейный синдром различной степени выраженности. Мужчин было 109, женщин – 129. Это были пациенты с гастроэнтерологическими заболеваниями, сопровождающимися патогенетически обусловленным диарейным синдромом. У них были диагностированы язвенный колит, болезнь Крона, хронический панкреатит с экскреторной недостаточностью и ряд других заболеваний, объединенных термином «прочие», включая синдром раздраженного кишечника, рак толстой кишки, ишемический колит, целиакию и др.

Всем 238 больным, включенным в исследование, проводилась идентификация токсинов А и В CD в кале методом ИХТ, выполнялась колоноскопия или сигмоскопия. При обследовании учитывались все факторы, способствующие развитию диареи, в том числе исключались ее вирусная природа и острые кишечные инфекции, вызванные другими микроорганизмами. Кроме того, были учтены все факторы повышенного риска развития CD-И (наличие антибактериальной терапии в течение последних 6 месяцев, возраст больных, диагноз ВЗК, длительность госпитализации и др.). При положительном результате ИХТ все больные получали этиотропное лечение: ванкомицин 1 г 2 раза в день перорально, метронидазол 500 мг 3 раза в день 10-14 дней или рифаксимин 400 мг 2 раза в день 10-14 дней.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 238 пациентов с диареей токсины CD были выявлены у 93 (39,2%), что составило по отношению к общему числу госпитализированных в отделение больных 3,8%. При этом токсин А был обнаружен у 20% больных, токсин В – также у 20%, а их сочетание – у 60%. Ниже представлено соотношение частоты различных заболеваний среди пациентов с установленной CD-И в гастроэнтерологическом стационаре.

Язвенный колит . . . . .	43 больных (46,2%)
Болезнь Крона . . . . .	12 “-“ (12,9%)
Хронический панкреатит . . . . .	21 “-“ (22,6%)
Прочие заболевания . . . . .	17 “-“ (18,3%)

Распределение больных по нозологиям в исследуемой группе пациентов с диареей и частота выявления у них CD-И отражены в таблице. Следует подчеркнуть, что при всех приведенных заболеваниях диарея патогенетически обусловлена и с клинической точки зрения закономерна. В группах больных язвенным колитом, болезнью Крона и хроническим панкреатитом частота выявления токсинов CD составляла от 31,6 до 37,2% и не отличалась от таковой среди всех пациентов с диареей (39,1%). Однако в группе больных с «прочими заболеваниями», сопровождавшимися диареей, CD-И была вы-

явлена в 65% случаев, что в 2 раза выше, чем в других группах (см. рисунок).

Антибактериальную терапию по поводу основного заболевания (хотя бы один курс) получали в течение последних 6 месяцев только больные ВЗК, но не пациенты с хроническим панкреатитом и другими заболеваниями. Характерные для основного заболевания изменения эндоскопической картины были обнаружены только у больных ВЗК, у других пациентов изменений слизистой оболочки толстой кишки отмечено не было, в том числе ни в одном случае не выявлено признаков псевдомембранозного колита. У большинства больных после проведения курса этиотропных для CD антибиотиков диарея исчезла или ее интенсивность значительно уменьшилась. Исключение составили несколько пациентов с тяжелыми формами ВЗК, имеющие смешанный механизм диарейного синдрома. Токсины CD в кале после лечения не были выявлены ни в одном случае.

Таким образом, исследование показало высокую частоту выявления (почти 40%) CD-И у больных с синдромом диареи в гастроэнтерологическом стационаре. Инфекция присутствовала у пациентов с заболеваниями, патогенетически сопровождающимися диареей, поэтому не была ранее заподозрена. При этом частота выявления инфекции не различалась достоверно у больных язвенным колитом, болезнью Крона и хроническим панкреатитом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

*C. difficile* – анаэробная грамположительная палочка, продуцирующая четыре вида токсинов. В развитии CD-И главную роль играют токсины А и В. Ток-

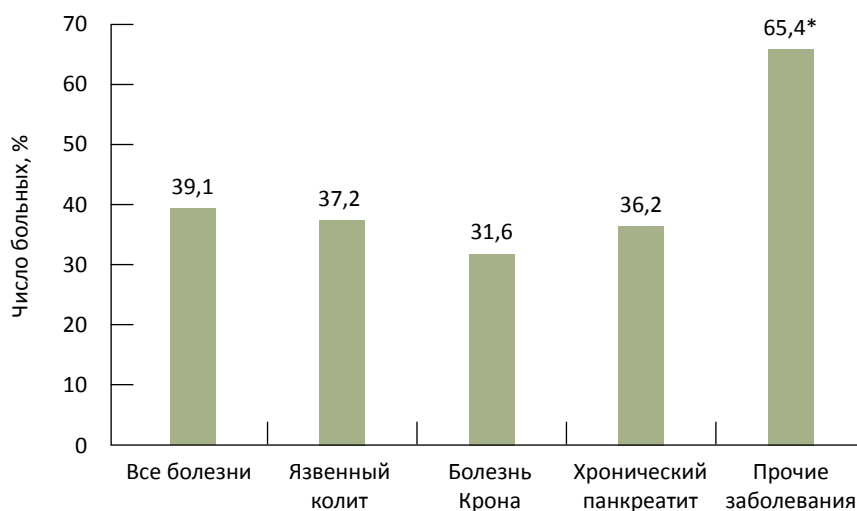
**Сравнительная частота CD-И при разных гастроэнтерологических заболеваниях, сопровождающихся диареей, n**

Заболевание	Число больных с диареей	Число больных с положительными токсинами CD
Язвенный колит	116	43
Болезнь Крона	38	12
Хронический панкреатит	58	21
Прочие заболевания	26	17
Всего	238	93

син А является энтеротоксином, он оказывает прямое токсическое и повреждающее действие на кишечный эпителий и обычно продуцируется в 3-4 раза больше, чем токсин В [24]. Токсин В значительно более токсичен по сравнению с токсином А, он обладает не энтеротоксичностью, а преимущественно цитотоксичностью [25].

Независимыми факторами риска для развития CD-И являются применение антибиотиков, детский и пожилой возраст, ВЗК с использованием стероидов и иммуносупрессоров, а также тяжесть основного заболевания, на фоне которого развивается инфекция, сопутствующие заболевания, длительность госпитализации и контакт с другими пациентами-носителями CD.

Применение современных диагностических методов и выявление новых штаммов CD позволи-



Сравнительная частота CD-И при разных гастроэнтерологических заболеваниях, сопровождающихся диареей, %; \* разница достоверна по сравнению с другими группами

ли пересмотреть эпидемическую ситуацию с CD-И. Оказалось, что ее распространенность гораздо выше, чем предполагалось. Намного чаще CD-И встречается у детей и у больных ВЗК. Среди причин, вызывающих диарею путешественников, на долю CD приходится 14% случаев. Отсутствие в кале токсинов А и В, факторов риска и диарейного синдрома не означает, что CD-И нет, поскольку ни один метод не обладает 100%-й чувствительностью [21, 22].

Мы посвятили свое исследование изучению частоты CD-И в гастроэнтерологическом стационаре. Выбор темы был обусловлен отсутствием статистических данных о распространенности этой инфекции в России, в то время как за рубежом опубликовано большое число статей, содержащих сведения о частоте CD-И как в популяции, так и в замкнутых коллективах, в том числе в виде внутрибольничной инфекции.

Отметим, что в настоящее время наиболее приемлемым методом диагностики CD-И для гастроэнтерологического стационара в России является ИХТ. Этот выбор объясняется достаточной чувствительностью метода, относительной дешевизной и быстротой получения результатов.

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту выявления CD-И у больных с разными патологиями, сопровождающимися диарейным синдромом (30-40%). Этот факт, в частности, у больных язвенным колитом и болезнью Крона, можно объяснить тем, что у этих пациентов имеются как минимум два, а часто и три фактора риска развития CD-И:

- иммунодефицит при основном заболевании;
- усугубление иммунодефицита базисной терапией иммуносупрессорами и стероидами;
- антибактериальная терапия (у применявших ее пациентов CD-И является оппортунистической инфекцией).

После лечения CD-И этиотропными средствами у большинства больных диарея если и не исчезала полностью, то интенсивность ее значительно уменьшалась. Это подтверждает наличие инфекционного компонента в ее патогенезе у наблюдавшихся больных ВЗК.

Хронический панкреатит является одной из основных нозологий в гастроэнтерологических стационарах. В нашем отделении эти больные составляют более трети всех пациентов. Именно поэтому в исследовании это заболевание было выделено в отдельную группу, при этом обследовались только те пациенты с диареей, у которых этот симптом, как мы полагали, развивался вследствие выраженной экскреторной недостаточности поджелудочной железы. Однако диарейный синдром у этих паци-

ентов не купировался адекватной дозой ферментных препаратов. В этой связи следовало предположить дополнительную причину диареи. Таковой оказалась CD-И.

Больных с «прочими заболеваниями» было немного, поэтому их объединили в одну группу. Очень высокая частота выявления в этой группе токсинов CD (65%) пока не нашла своего объяснения, следовательно, ситуация требует детального анализа. В контексте данного сообщения важен сам факт наличия CD-И у этих пациентов, а не причины ее развития. Объяснить наличие CD-И как при хроническом панкреатите, так и при других заболеваниях в отсутствие антибактериальной терапии достаточно сложно, тем не менее следует иметь в виду тяжелый характер их течения, развитие синдромов избыточного бактериального роста или мальабсорбции. У больных раком толстой кишки, которые вошли в группу «прочие заболевания», в качестве факторов риска следует учитывать пожилой возраст, возрастную несостоятельность иммунной системы и наличие сопутствующих патологий.

Все приведенные факторы считаются независимыми для развития CD-И [20]. Не исключено, что пациенты были носителями латентной CD-И вследствие проводимых ранее курсов антибактериальной терапии, и инфекция активизировалась в неблагоприятных условиях при обострении основного заболевания. Так, бессимптомное носительство CD в разных странах определялось у 1-3% здоровых людей, в Японии – у 15% жителей, однако неизвестно, как это связано с предыдущим приемом антибиотиков.

В нашем исследовании применялся только один метод диагностики CD-И, хотя сегодня рекомендуется использовать два метода, подтверждающих друг друга, и сопоставлять их результаты с данными истории болезни пациента. Кроме того, ни один из методов не обладает 100%-й чувствительностью и специфичностью [20]. Поэтому истинная частота CD-И в исследуемой группе могла быть выше.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы. Диарейный синдром у гастроэнтерологических больных не всегда можно расценивать только как проявление основного заболевания или следствия антибактериальной терапии. У больных с диареей в гастроэнтерологическом стационаре отмечена высокая частота CD-И (до 40%), что, как правило, не учитывается при обследовании и лечении пациентов, имеющих патогенетические механизмы диареи при основном заболевании.



В этой связи авторами рекомендовано включение в алгоритм обследования стационарных больных с диарейным синдромом исследования кала на токсины CD, независимо от основного диагноза. Это особенно важно для больных, которым планируется назначение стероидов, иммуносупрессоров

или антибактериальной терапии. Следует иметь в виду: вовремя не диагностированная CD-И может стать причиной внутрибольничной эпидемии. Имеются данные о том, что в лечебных учреждениях число случаев псевдомембранозного колита увеличивается по экспоненте.

#### Литература

- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med. 1994;330(4):257-62.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2005;353(23):2433-41.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med. 2000;342(6):390-7.
- Elixhauser A, Jhung M. *Clostridium Difficile*-Associated Disease in U.S. Hospitals, 1993–2005: Statistical Brief #50. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 2006-2008 Apr.
- Kutty PK, Woods CW, Sena AC, Benoit SR, Naggie S, Frederick J, Evans S, Engel J, McDonald LC. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. Emerg Infect Dis. 2010;16(2):197-204.
- Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, Lee ML, Platt R. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Infect Dis. 1994;169(1):127-33.
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother. 2008;62(2):388-96.
- Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands. Clin Microbiol Infect. 2009;15(12):1087-92.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med. 2000;342(6):390-7.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated colitis. Dis Mon. 1984;30(15):1-54.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med. 2002;346(5):334-9.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. N Engl J Med. 2008;359(18):1932-40.
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2009;7(7):526-36.
- Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M; Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23(3):137-40.
- Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, Hutchinson J, Moore D, Kelly S, Boyd D, Mulvey M; the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health Care-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults Admitted to Acute Care Hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. Clin Infect Dis. 2009;48(5):568-76.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ; ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377(9759):63-73.
- Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg Infect Dis. 2010;16(4):604-9.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol. 2008;103(6):1443-50.
- Powell N, Jung SE, Krishnan B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a marker for disease extent? Gut. 2008;57(8):1183-4.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Vigeat N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68.
- Лобзин ЮВ, Захаренко СМ, Иванов ГА. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002;4(3):200-32. (Lobzin YuV, Zakharenko SM, Ivanov GA. [*Clostridium difficile* infection: contemporary views]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2002;4(3):200-32. Russian).
- Vanpoucke H, De Baere T, Claeys G, Vaneechoutte M, Verschraegen G. Evaluation of six commercial assays for the rapid detection of *Clostridium difficile* toxin and/or antigen in stool specimens. Clin Microbiol Infect. 2001;7(2):55-64.
- Ananthakrishnan AN. Detecting and treating *Clostridium difficile* infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2012;41(2):339-53.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005;366(9491):1079-84.
- Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):247-63.

## СПОСОБ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ НА ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ С ФОРМИРОВАНИЕМ ДОСТУПА ДЛЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**Филижанко В.Н., Лобаков А.И., Сидоренко А.Б.**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Актуальность.** До настоящего времени вопрос выбора способа коррекции ятрогенных повреждений внепеченочных желчных протоков (ВЖП) остается предметом оживленных дискуссий.

**Цель исследования** – улучшение результатов хирургического лечения больных с заболеваниями и ятрогенными повреждениями ВЖП.

**Материал и методы.** Представлен новый метод лечения заболеваний и травматических повреждений ВЖП, позволяющий улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с ятрогенными повреждениями и заболеваниями желчных протоков. Способ дает возможность осуществлять в послеоперационном периоде прямой эндоскопический доступ к зоне билиодигестивного анастомоза и под визуальным контролем выполнять малоинвазивные манипуляции: баллонную дилатацию, установку и смену эндопротезов и др.

**Результаты.** Предлагаемый метод значительно снижает травматичность операции, уменьшает риск интра- и послеоперационных осложнений, улучшает качество жизни больных, позволяя им вести привычный образ жизни.

**Заключение.** Эндоскопическая коррекция билиодигестивных анастомозов через сформированный гастроэнтероанастомоз – простой, доступный и безопасный метод. Манипуляции могут проводиться хирургом-эндоскопистом под местной анестезией. При необходимости возможны их многократные повторения.

**Ключевые слова:** ятрогенное повреждение холедоха, стриктура холедоха, реконструктивно-восстановительные операции на внепеченочных желчных протоках.

## METHOD OF EXTRAHEPATIC BILE DUCTS RECONSTRUCTION WITH FORMATION OF AN ACCESS FOR MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS

**Filizhanko V.N., Lobakov A.I., Sidorenko A.B.**

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

**Background:** Methods of repair for iatrogenic extrahepatic bile ducts injuries are still under discussion.

**Aim:** To improve surgical outcomes in patients with diseases and iatrogenic injuries of extrahepatic bile ducts.

**Materials and methods:** The new surgical method for treatment of the diseases and traumatic injuries of extrahepatic bile ducts improves immediate and long-term outcomes in patients with iatrogenic injuries and diseases of bile ducts. The method provides a direct endoscopic access allowing for minimally invasive biliodigestive anastomosis interventions (balloon dilation, endoprosthesis positioning and change, etc.) under direct vision.

**Results:** The new method is associated with less surgical trauma, reduced intra-/postoperative complications, better quality of life and no impact on patients' life-style.

**Conclusion:** In our study, endoscopic repair of biliodigestive anastomoses through persistent gastroenteroanastomosis was a simple, available and safe method. The procedure may be performed by surgeon-endoscopist under local anesthesia. If needed, multiple procedures are possible.

**Key words:** iatrogenic injury of the choledochus, stricture of the choledochus, extrahepatic bile ducts reconstruction.

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение заболеваний и интраоперационных повреждений внепеченочных желчных протоков (ВЖП) остается сложной задачей, требующей боль-

шого опыта и мастерства хирурга. Частота повреждений при традиционной холецистэктомии составляет 0,1-0,8%, при лапароскопической – 0,3-3% [1, 2, 3, 4, 5].



**Рис. 1.** Больная после реконструктивно-восстановительной операции на ВЖП с использованием транспеченочных дренажей



**Рис. 2.** Больная после реконструктивно-восстановительной операции на ВЖП по разработанной методике

Основными причинами повреждений желчных протоков при холецистэктомии являются интраоперационное кровотечение, острый воспалительный и спаечный процесс в брюшной полости, анатомические аномалии, неадекватная тракция и визуализация, грубые хирургические манипуляции [6]. При лапароскопической холецистэктомии может развиваться специфическое осложнение – термическое повреждение стенки общего желчного и правого печеночного протоков, ведущее к развитию стриктуры через 3-4 месяца после операции. Также значительно увеличивается частота высоких повреждений протоков [7].

Существующие методы лечения ятрогенного повреждения ВЖП при их своевременном и правильном использовании позволяют у большинства больных добиться хороших результатов. Тем не менее послеоперационные осложнения достигают 48,7%, а летальность – 3,2-28,2% [8]. Большинство существующих методик не только не исключает, но в большинстве случаев предполагает повторные оперативные вмешательства в связи с неизбежно возникающими осложнениями [9]. После повторных операций в отдаленном периоде в 20-30% случаев развиваются рубцовые стриктуры на желчных путях, а в 9,2% на фоне хронического холангита возникают билиарный цирроз печени и портальная гипертензия – осложнения, приводящие к инвалидизации больных [10, 11].

Операции по устранению рубцовой непроходимости ВЖП отличаются крайней сложностью вследствие тяжелых рубцовых изменений в зоне стриктуры, частой ее локализации в области ворот печени, вовлечения в рубцовый процесс элементов гепатодуоденальной связки [12].

Хирургия травматических повреждений протоков – это, как правило, хирургия высоких стриктур, при этом чем большее число раз оперирован больной, тем выше располагается стриктура и тем больше ее протяженность. В этой связи для предотвращения рестеноза в просвете анастомоза приходится на длительное время оставлять дренажную трубку, которая выполняет каркасную функцию [10].

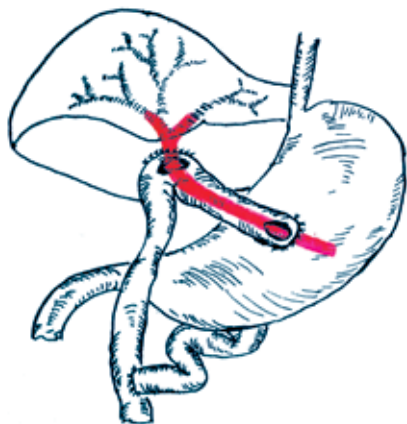
Из дренажей подобного типа наибольшее распространение получили транспеченочные погружные дренажи: перфорированный дренаж типа Прадери – Смита, при котором дистальный конец проводится через анастомоз в кишку, а проксимальный выведен через печеночную паренхиму наружу, и сквозной дренаж типа Сейпла – Куриана, когда проксимальный конец выведен наружу транспеченочно, а дистальный – через фистулоэностому [2, 10]. Однако после подобных операций практически неизбежны осложнения: инкрустация солями желчных кислот, рецидивирующий холангит, подтекание желчи вокруг печеночного конца дренажа с образованием внутрибрюшных абсцессов и свищей.

**Филижанко Владимир Николаевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей МОНКИ.  
**Лобаков Александр Иванович** – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей МОНКИ.  
**Сидоренко Алексей Борисович** – мл. науч. сотр. отделения абдоминальной хирургии МОНКИ.

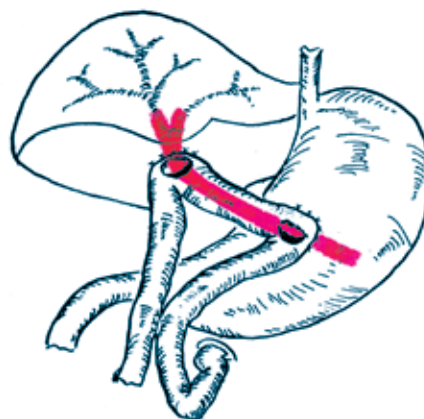
**Для корреспонденции:** Сидоренко Алексей Борисович – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 644 54 91. E-mail: sidor-alexsey@yandex.ru

**Filizhanko Vladimir Nikolaevich** – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI. **Lobakov Aleksandr Ivanovich** – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI. **Sidorenko Aleksej Borisovich** – junior researcher, Department of Abdominal Surgery, MONIKI.

**Correspondence to:** Sidorenko Aleksej Borisovich – 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 644 54 91. E-mail: sidor-alexsey@yandex.ru



**Рис. 3.** Схема наложения билиодигестивного анастомоза на отключенной по Ру петле



**Рис. 4.** Схема наложения билиодигестивного анастомоза на длинной петле с соустьем по Брауну

В последнее время применяются такие малоинвазивные манипуляции, как баллонная дилатация, бужирование или стентирование зоны стриктуры через транспеченочные дренажи либо эндоскопически – через еюностому [9]. Многие пациенты с данной патологией обречены на пожизненное каркасное дренирование с периодической (раз в 2-3 месяца) заменой транспеченочных дренажей, что значительно ухудшает качество жизни и социальную реабилитацию больных (рис. 1, 2).

В связи с этим весьма актуальной представляется разработка способов реконструктивных вмешательств, которые позволили бы осуществлять прямой доступ к зоне билиодигестивного анастомоза и были бы лишены указанных недостатков.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отделении абдоминальной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ разработан и применяется на практике способ лечения заболеваний и травматических повреждений ВЖП, который позволяет осуществлять необходимые малоинвазивные манипуляции (баллонную дилатацию, санацию протоков, стентирование, замену эндопротезов) эндоскопическим способом – через сформированный гастроэнтероанастомоз.

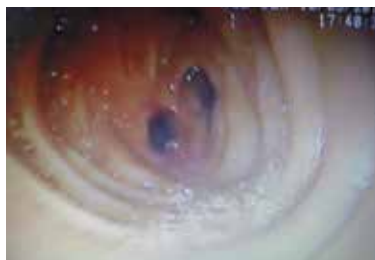
Способ реконструктивно-восстановительных вмешательств на ВЖП с формированием доступа для малоинвазивных вмешательств осуществляется следующим образом. Прежде всего, в зависимости от характера повреждения ВЖП, на внутреннем дренаже накладывается билиоеюнальный анастомоз на отключенной по Ру петле или на длинной петле с соустьем по Брауну. Одновременно накладывается гастроэюноанастомоз со слепым концом тонкой кишки (рис. 3) или с приводящей петлей тонкой кишки (рис. 4).

Гастроэюноанастомоз выполняется по стандартным методикам двухрядным швом. Для формирования соустья на желудке, в средней его трети, в непосредственной близости к малой кривизне, производится разрез длиной 3-4 см. Разрез адекватной длины на тонкой кишке выполняется в продольном направлении на расстоянии 8-10 см от наложенного билиоеюноанастомоза. При этом дистальный конец внутреннего дренажа выводится через отверстие гастроэюноанастомоза в полость желудка.

По прошествии 2-4 месяцев после реконструктивно-восстановительной операции (сроки формирования билиоеюнального анастомоза) выпол-



**Рис. 5.** Эндоскопическое удаление U-образного дренажа



**Рис. 6.** Осмотр зоны бигепатикоэюноанастомоза



**Рис. 7.** Сформированный бигепатикоэюноанастомоз



няется гастроскопия, во время которой удаляется каркасный дренаж и осматривается зона билиодигестивного анастомоза (рис. 5, 6, 7). Все это делает возможным проведение впоследствии эндоскопических малоинвазивных вмешательств для коррекции анастомоза: дилатации, литоэкстракции, стентирования и др.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2010 по 2014 г. в отделении абдоминальной хирургии выполнено 18 реконструктивно-восстановительных операций на ВЖП по разработанной методике. Среди пациентов были 12 женщин и 6 мужчин в возрасте от 28 до 74 лет. У 10 пациентов были ятрогенные повреждения холедоха, у семи – послеоперационные стриктуры холедоха, у одного – стриктура билиодигестивного анастомоза.

Послеоперационный период в среднем составил 14 дней, что обусловлено необходимостью применения инфузионной, гепатопротекторной, спазмолитической и антибактериальной терапии для коррекции электролитных и метаболических нарушений в связи с основным заболеванием. Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение и динамическое наблюдение. Через 3-4 месяца они были повторно госпитализированы для решения вопроса об удалении У-образного дренажа. Эти дренажи у 12 пациентов были удалены эндоскопически, с последующим осмотром зоны гепатикоюноана-

стомоза. У трех больных в связи с безуспешными попытками эндоскопического удаления (в первом случае – обрыв дренажа при захвате петлей Dormia, в двух других – невозможность проведения гастроскопа за зону гастроэнтероанастомоза в связи с его рубцеванием) проведено повторное оперативное вмешательство: выполнялись релапаротомия, энтеротомия и удаление У-образного дренажа.

В настоящее время пациенты находятся под динамическим контролем. За время наблюдения по клиническим, инструментальным и лабораторным показателям признаков развития стриктур билиодигестивных анастомозов не выявлено. Сроки наблюдения составляют от 1 месяца до 4 лет (у трех пациентов продолжается внутреннее дренирование на каркасном дренаже – ранние сроки после операции). Все пациенты считают себя практически здоровыми, социально адаптированными и трудоспособными, что позволяет им вести привычный образ жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование билиодигестивного анастомоза на каркасных дренажах с дополнительным наложением гастроэнтероанастомоза по одному из двух вариантов нашей методики позволяет при необходимости производить эндоскопическую коррекцию доступным и легко выполнимым способом.

## Литература

1. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Чевокин АЮ, Гармаев БГ. Причины развития, диагностика и хирургическое лечение стриктур долевого и сегментарного печеночных протоков. Хирургия. 2005;(8):64-70. (Gal'perin EI, Dyuzheva TG, Chevokin AYU, Garmayev BG. [Strictures of lobar and segmental hepatic ducts: etiological factors, diagnosis and surgical treatment]. *Khirurgiya*. 2005;(8):64-70. Russian).
2. Жебровский ВВ. Осложнения в хирургии живота. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. (Zhebrovskiy VV. Complications in abdominal surgery. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006. Russian).
3. Lillemoe KD. Evaluation of suspected bile duct injuries. *Surg Endosc*. 2006;20(11):1638-43.
4. Schol FP, Go PM, Gouma DJ. Outcome of 49 repairs of bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg*. 1995;19(5):753-6.
5. Woods MS, Traverso LW, Kozarek RA, Tsao J, Rossi RL, Gough D, Donohue JH. Characteristics of biliary tract complications during laparoscopic cholecystectomy: a multi-institutional study. *Am J Surg*. 1994;167(1):27-33.
6. Quintero GA, Patiño JF. Surgical management of benign strictures of the biliary tract. *World J Surg*. 2001;25(10):1245-50.
7. Huang X, Feng Y, Huang Z. Complications of laparoscopic cholecystectomy in China: an analysis of 39,238 cases. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110(9):704-6.
8. Sicklick JK, Camp MS, Lillemoe KD, Melton GB, Yeo CJ, Campbell KA, Talamini MA, Pitt HA, Coleman J, Sauter PA, Cameron JL. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann Surg*. 2005;241(5):786-92.
9. Тулин АИ, Зеравс Н, Купчс К. Эндоскопическое и чрескожное чреспеченочное стентирование желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии*. 2007;12(1):57. (Tulin AI, Zeravs N, Kupchs K. [Endoscopic and percutaneous transhepatic biliary stenting]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2007;12(1):57. Russian).
10. Гальперин ЭИ, Ветшев ПС. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар-М; 2006. (Gal'perin EI, Vetshev PS. *Manual of bile duct surgery*. Moscow: Vidar-M; 2006. Russian).
11. Johnson SR, Koehler A, Pennington LK, Hanto DW. Long-term results of surgical repair of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 2000;128(4):668-77.
12. Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Costa G, Lepre L, Miccini M, De Masi E, Lamazza MA, Fiori E. Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting. *Arch Surg*. 2000;135(2):153-7.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРУДНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ КРОНА

**Николаева Н.Н., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В., Байкова О.А., Топольская Н.В.**

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» (КрасГМУ); 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Российская Федерация

В статье представлено клиническое наблюдение болезни Крона с изолированным поражением тощей кишки, демонстрирующее трудности диагностики этого состояния. В клинической картине заболевания отсутствовали типичные симптомы, на первый план выступали железодефицитная анемия и гипопропротеинемия. Поздняя диагностика и отсроченное назначение патогенетической терапии способствовали развитию у больной множественных стриктур тощей кишки с явлениями частичной кишечной непроходимости.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, анемия, тощая кишка, стриктуры.

### DIFFICULT DIAGNOSIS OF CROHN'S DISEASE: A CLINICAL CASE

**Nikolaeva N.N., Grishchenko E.G., Nikolaeva L.V., Baykova O.A., Topol'skaya N.V.**

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1 Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, Krasnoyarskiy kray, 660022, Russian Federation

The paper presents a case of Crohn's disease with isolated jejunum involvement, which exemplifies the difficulty in diagnosing this condition. The clinical picture was characterized by iron-deficiency anemia and hypoproteinemia, while other typical symptoms were absent. The late diagnosis, delayed pathogenetic therapy administration led to multiple jejunum stenosis, complicated by partial small bowel obstruction.

**Key words:** Crohn's disease, anemia, jejunum, stenosis.

Болезнь Крона является одной из наиболее сложных и неизученных проблем в современной гастроэнтерологии. Это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов пищеварительного тракта. По локализации воспалительного процесса выделяют болезнь Крона с поражением подвздошной кишки (терминальный илеит – 30-35%), илеоцекального отдела кишечника (40%), толстой кишки, включая аноректальную зону (20%), высоких отделов тонкой кишки (5-10%). Локализация воспаления в верхних отделах пищеварительного тракта (пищевод, желудок) и сочетанные локализации встречаются в 5% наблюдений [1, 2].

Болезнь Крона отличается значительным морфологическим и клиническим разнообразием. Клинические симптомы широко варьируют в зависимости от места и протяженности поражения,

стадии заболевания, наличия или отсутствия осложнений.

При болезни Крона с поражением кишечника обычно присутствуют четыре основных синдрома: кишечный, эндотоксемия, внекишечные проявления и синдром мальабсорбции. В активную фазу заболевания кишечные симптомы включают диарею и боль в животе [2, 3, 4]. Наиболее типичный симптом – диарея – встречается в 70-80% случаев болезни Крона с поражением тонкой, подвздошной или толстой кишки. При этом выделение крови вместе с калом появляется только при дистальной локализации воспалительного процесса в толстой кишке.

Несмотря на отсутствие видимой примеси крови в стуле, для болезни Крона характерна прогрессирующая железодефицитная анемия. В период attacks заболевания отмечаются лихорадка, изменение показателей периферической крови (лейкоцитоз, возрастание скорости оседания эри-

троцитов (СОЭ), токсигенная зернистость нейтрофилов), увеличение в крови С-реактивного белка, серомукоида и фибриногена, свидетельствующие об остром воспалении и наличии синдрома эндотоксемии. Возможны эпизоды лихорадки без абдоминальной боли на протяжении нескольких лет до появления первых кишечных симптомов [2].

Упорная диарея, воспалительный процесс с экссудацией белка в просвет кишки и повышенный катаболизм белков приводят к значительной потере веса, метаболическим расстройствам (обезвоживанию, гипокалиемии, гипонатриемии, гипопроteinемии и др.) и развитию синдрома мальабсорбции.

Наряду с типичной симптоматикой встречаются малосимптомные формы заболевания, для которых характерно длительное латентное течение, причем болезнь может проявляться только внекишечными симптомами: прогрессирующей слабостью, субфебрилитетом, анемией, у детей – отставанием в физическом развитии. В этих случаях диагностика болезни Крона представляет определенные трудности [5, 6].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка А. 20 лет. Первые признаки заболевания появились 1,5 года назад и выражались быстро нарастающей слабостью, умеренной, периодически возникающей диареей (частота стула – до 2-4 раз в день), отеками нижних конечностей после физического напряжения. При амбулаторном обследовании обнаружена гипопроteinемия (общий белок – 37,8 г/л; альбумины – 25,7 г/л), железодефицитная анемия (гемоглобин – 63-72 г/л; цветной показатель крови – 0,76; сывороточное железо – 5,1-3,7 мкмоль/л; общая железосвязывающая способность сыворотки – 37,2), протеинурия (0,138 г/л), эритроцитурия (35-40 в поле зрения). С подозрением на патологию почек пациентка обследовалась в нефрологическом отделении.

При обследовании: суммарная функция почек сохранена, патология сердца исключена. По результату миелограммы данные, свидетельствующие о наличии

патологии системы крови, отсутствуют. При рентгенографическом исследовании (ирригография) органической патологии в толстой кишке не найдено. Был поставлен диагноз: железодефицитная анемия неуточненной этиологии, назначены препараты железа. Через 2 месяца после начала лечения появилась интенсивная боль в эпигастральной области. При проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) в амбулаторных условиях была обнаружена язва привратника 0,6-0,8 см в диаметре. Биопсию язвенного дефекта и диагностику *Helicobacter pylori* не проводили. На фоне терапии ингибиторами протонной помпы язва зарубцевалась. Однако общее состояние оставалось прежним: слабость, головокружение, выраженные отеки нижних конечностей. В течение года пациентка неоднократно лечилась в гематологическом отделении по поводу хронической железодефицитной анемии, причина которой оставалась неясной. Со временем к начальным симптомам заболевания присоединились нелокализованная абдоминальная боль, не связанная с приемом пищи, метеоризм, послабление стула сменилось склонностью к запорам.

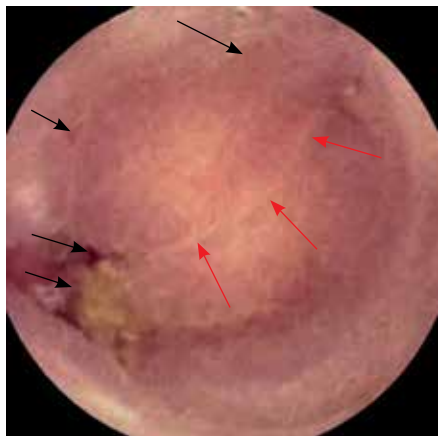
Впервые больная была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где при осмотре регистрировались бледность кожных покровов, пастозность лица, отеки голеней и стоп, болезненность при пальпации живота в эпигастральной области, по ходу толстой кишки и вокруг пупка. В анализах крови была отмечена железодефицитная анемия (эритроциты –  $3,0 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин – 81 г/л; цветной показатель – 0,81; сывороточное железо – 5,1 мкмоль/л; ретикулоциты – 8%), гипопроteinемия и гипоальбуминемия (общий белок – 44 г/л; альбумин – 25,7 г/л), СОЭ – 14 мм/ч. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, эхокардиографии и ФЭГДС патологии не выявлено. От проведения фиброколоноскопии больная категорически отказалась. Учитывая длительную железодефицитную анемию «неясного генеза», выраженную гипопроteinемию, появление абдоминальной боли без четкой локализации, склонность к запорам, отсутствие патологии толстой кишки, по данным ирригографии, был заподозрен малосимптомный вариант болезни

**Николаева Нонна Николаевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Института последипломного образования КрасГМУ. **Грищенко Елена Георгиевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Института последипломного образования КрасГМУ. **Николаева Людмила Викторовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ. **Байкова Ольга Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии Института последипломного образования КрасГМУ. **Топольская Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии Института последипломного образования КрасГМУ.

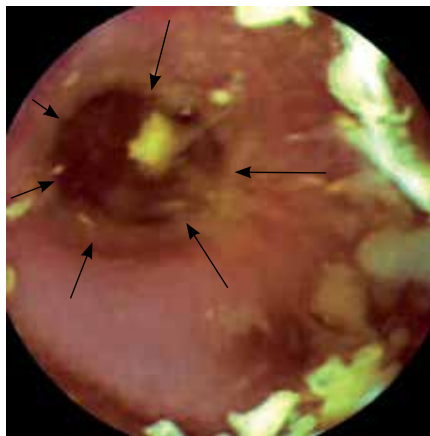
**Для корреспонденции:** Николаева Нонна Николаевна – 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Российская Федерация. E-mail: nnikolaeva@inbox.ru

**Nikolaeva Nonna Nikolaevna** – MD, PhD, Professor, Therapy Department in the Institute for Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University. **Grishchenko Elena Georgievna** – MD, PhD, Professor, Therapy Department in the Institute for Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University. **Nikolaeva Lyudmila Viktorovna** – MD, PhD, ass. Professor, Department of Internal Medicine No.1, Krasnoyarsk State Medical University. **Baykova Ol'ga Anatol'evna** – MD, PhD, ass. Professor, Therapy Department in the Institute for Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University. **Topol'skaya Natal'ya Viktorovna** – MD, PhD, ass. Professor, Therapy Department in the Institute for Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University.

**Correspondence to:** Nikolaeva Nonna Nikolaevna – 1 Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, Krasnoyarskiy kray, 660022, Russian Federation. E-mail: nnikolaeva@inbox.ru



**Рис. 1.** Капсульная эндоскопия: болезнь Крона.  
Язвы тощей кишки (черные стрелки).  
Длинный линейный рубец (красные стрелки)



**Рис. 2.** Капсульная эндоскопия: болезнь Крона.  
Фиброзная стриктура тощей кишки

Крона с поражением тонкой кишки. Рекомендовано проведение видеокапсульной эндоскопии.

По результатам капсульной эндоскопии в пилорическом канале желудка определялся рубец, в тощей кишке – язвы (рис. 1), в проксимальных отделах тощей кишки – фиброзные стриктуры (рис. 2). Обнаружены также субкомпенсированный стеноз, выраженные моторно-эвакуаторные нарушения тонкой кишки. К моменту окончания осмотра видеокапсула не прошла стенозирующее сужение, которое находилось в тощей кишке.

Больная была повторно госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. При обзорной рентгенографии брюшной полости определялись горизонтальные уровни в тонкой кишке, в малом тазу справа, в области подвздошной кишки обнаружено инородное тело.

Диагноз: болезнь Крона тощей кишки, стенозирующая форма, осложненная частичной кишечной непроходимостью, активная фаза, тяжелое течение. Хроническая железодефицитная анемия тяжелой степени.

Назначен прием преднизолона 30 мг (учитывая значительное похудание, менее 1 мг/кг), азатиоприна 2 мг/кг, метронидазола, фторхинолонов и препаратов железа внутривенно. Динамический рентгенологический контроль в течение 2 недель не зарегистрировал продвижение видеокапсулы по кишке, в связи с чем рекомендовано оперативное извлечение инородного тела.

Проведена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии тонкой кишки на расстоянии 120 см от илеоцекального угла обнаружен пораженный участок, представленный множеством циркулярных перетяжек фиброзной плотности, не пропускающий кончик пальца. На расстоянии 100 см в проксимальном направлении определялся еще один изолированный участок циркулярной перетяжки. Выше, на расстоянии 220 см

и до связки Трейтца, кишка не изменена. В корне брыжейки определялось множество (до 10) воспалительно-измененных увеличенных в размерах лимфоузлов размером от 1 до 5 см, мягкоэластичной консистенции. Выполнена резекция измененных участков тонкой кишки – 120 см и 5 см с наложением межкишечных анастомозов «конец в конец».

**Макропрепарат:** представлены два участка тощей кишки размером 120 и 5 см. В первом участке имеется 12 циркулярных сужений фиброзной плотности белого цвета. Внутренний диаметр не превышает 3-4 мм, складчатость на неизмененных участках сохранена, язв и эрозий не обнаружено. На разрезе второго участка кишки выявлено единичное циркулярное сужение, внутренний диаметр которого не превышал 4 мм.

**Микропрепарат:** стенка кишки – с наличием множественных язвенных дефектов щелевидной формы, имеется выраженный отек всех слоев кишки, умеренное полнокровие сосудов. Трансмуральная воспалительная инфильтрация представлена лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными лейкоцитами, местами формируются лимфоидные узелки. В краях язв – грануляционная ткань, саркоидоподобные гранулемы, состоящие из гигантских эпителиоидных клеток. Заключение: выявленные изменения – щелевидные язвы, инфильтрат, гранулемы – укладываются в морфологическую картину болезни Крона.

После операции больная продолжала прием преднизолона в дозе 30 мг/сут, азатиоприна 100 мг/сут. Состояние пациентки значительно улучшилось, уровень гемоглобина повысился до 112 г/л, общий белок – до 58 г/л, альбумин – до 36,4 г/л. Выписана на амбулаторное долечивание с рекомендациями продолжить прием преднизолона с постепенным снижением дозы до полной отмены, терапию азатиоприном 2 мг/кг в сутки не менее 2 лет.



Через 2 месяца пациентка была осмотрена в гастроцентре: состояние и самочувствие удовлетворительные, активна, аппетит хороший, гемоглобин 132 г/л. Ожидаемый прогноз относительно благоприятный при условии проведения адекватной противорецидивной терапии (длительный прием азатиоприна).

В приведенном клиническом примере стенозирующая форма болезни Крона тощей кишки, осложненная кишечной непроходимостью, была выявлена спустя 1,5 года после появления первых симптомов заболевания. Причинами поздней

диагностики явились особенности клинического варианта заболевания (отсутствие типичной симптоматики обострения болезни Крона, преобладание внекишечных симптомов), а также трудности инструментальной диагностики патологических изменений в проксимальных отделах кишечника.

Описанное наблюдение служит иллюстрацией атипичного и латентного течения болезни Крона, когда на первый план выступают железодефицитная анемия и гипопропротеинемия. Это необходимо учитывать в клинической практике.

#### Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: Гэотар-Медиа; 2001. (Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Moscow: Geotar-Media; 2001. Russian).
2. Белоусова ЕА. Язвенный колит и болезнь Крона. М.: Триада; 2002. (Belousova EA. Ulcerative colitis and Crohn's disease. Moscow: Triada; 2002. Russian).
3. Ивашкин ВТ, ред. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей. Т. 4. М.: Литера; 2003. с. 499-521. (Ivashkin VT, editor. Rationale for drug therapy of gastrointestinal and liver diseases. Vol. 4. Moscow: Litera; 2003. p. 499-521. Russian).
4. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347(6):417-29.
5. Григорьева ГА, Мешалкин НЮ. О трудностях диагностики болезни Крона в клинических примерах. *Фарматека.* 2012;(2):60-4. (Grigor'eva GA, Meshalkin NJu. [Difficulties in diagnosing Crohn's disease: clinical cases]. *Farmateka.* 2012;(2): 60-4. Russian).
6. Шифрин ОС. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники и лечения. *Consilium Medicum.* 2001;3(6):261-6. (Shifrin OS. [Crohn's disease: features of pathogenesis, clinical presentation, and treatment]. *Consilium Medicum.* 2001;3(6): 261-6. Russian).



## CONTENTS

### REVIEWS, LECTURES, CLINICAL RECOMMENDATIONS

<i>Shchukina O.B.</i> Prognostic factors in Crohn's disease.....	3
<i>Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N.</i> Russian gastroenterologic association recommendations for diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (2014): a brief overview .....	15

### TOPICAL ARTICLES

<i>Bakulin I.G., Varlamicheva A.A.</i> Hepatorenal syndrome: diagnostic and therapeutic management.....	23
<i>Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Koblov S.V., Petrachenkova M.Yu., Kokina K.Yu.</i> Antiviral therapy in liver cirrhosis .....	32
<i>Belousova E.A.</i> Antibiotic-associated diarrhea and antibiotic-associated colitis.....	39
<i>Ursova N.I.</i> Functional disorders of the biliary tract in children as a multidisciplinary problem .....	47

### ORIGINAL STUDIES

<i>Krapivnaya O.V., Alekseenko S.A.</i> Gastroesophageal reflux disease in patients with functional dyspepsia and constipation predominant irritable bowel syndrome: clinical features and efficacy of lactulose and itopride hydrochloride.....	57
<i>Beljakova S.V., Belousova E.A.</i> Treatment compliance among patients with chronic pancreatitis in the Moscow region .....	64
<i>Volchkova E.V., Belousova E.A., Makarchuk P.A., Rusanova E.V., Velikanov E.V.</i> Prevalence of Clostridium difficile infection in hospitalized patients .....	71
<i>Filizhanko V.N., Lobakov A.I., Sidorenko A.B.</i> Method of extrahepatic bile ducts reconstruction with formation of an access for minimally invasive interventions .....	77

### CLINICAL CASES

<i>Nikolaeva N.N., Grishchenko E.G., Nikolaeva L.V., Baykova O.A., Topol'skaya N.V.</i> Difficult diagnosis of Crohn's disease: a clinical case.....	81
--	----

Редакторы: Л.Ю. Заранкина, Л.И. Шахриманьян  
Дизайн и компьютерная верстка: А.В. Васюк  
Подписано в печать 11.09.2014. Формат 60×84/8. Гарнитура «Calibri».  
Печать офсетная. Тираж 2000 экз. Заказ № 2409

ООО «Полиграфикс»  
Россия, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Блюхера, 7  
Отпечатано на собственном полиграфическом оборудовании

ISBN 978-5-98511-250-4



9 785985 112504 >



**МОНИКИ**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ  
им. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»  
(ГБУЗ МО «МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского»)

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

# Избранные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии

**9 и 10 апреля 2015 г.**

г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, конференц-залы 9-го и 15-го корпусов МОНИКИ



## В программе конференции:

### • **Международный симпозиум по органопroteкции.**

## А также:

- Организационные и юридические вопросы специальности.
- Анестезия и интенсивная терапия в специализированных разделах хирургии.
- Новые технологии в анестезиологии и интенсивной терапии.
- Эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения.
- Периоперационная инфузионная терапия и парентеральное питание.
- Церебропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии.
- Принципы безопасной медикаментозной седации в интенсивной терапии.
- Профилактика и лечение острой послеоперационной и хронической боли.

Параллельно с конференцией, с 8 по 10 апреля 2015 г., будет проведен обучающий курс CEEA (Committee for European Education in Anaesthesiology) «Дыхание и грудная клетка» (кафедра анестезиологии и реаниматологии)

Запись на обучающий курс CEEA «Дыхание и грудная клетка» с 15 февраля по 15 марта по телефону:  
+7 (495) 631 05 91

По вопросам участия в научной программе обращаться:  
+7 (495) 631 05 91  
+7 (495) 631 73 83  
i.grafenkova@monikiweb.ru

По вопросам спонсорского участия, а также участия в работе выставочной экспозиции обращаться:

+7 (499) 257 17 90  
+7 (495) 601 24 22, 601 21 88  
expo@edicom.ru

Прием тезисов до 01.03.2015 по адресу: amolex@mail.ru

**Представители оргкомитета конференции**

Сопредседатели: д.м.н. А.М. Овезов, проф. В.В. Лихванцев, проф. S. De Hert (Бельгия), проф. Lars J. Vjertnaes (Норвегия)



# ALMANAC

№ 33'14

research and practical journal

## of clinical medicine

GASTROENTEROLOGY  
AND ABDOMINAL SURGERY

liver pathology

chronic pancreatitis

inflammatory bowel disease

antibiotic-associated diarrhea