

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

июль-октябрь
2016

№29

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ,
ГЕПАТОЛОГИЯ,
АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ



25 ЛЕТ ЧАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ В РОССИИ

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

июль-октябрь
2016
№29

А. В. Чжао

научный редактор выпуска, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Молочков

главный редактор, доктор медицинских наук, профессор

П. О. Богомолов

заместитель главного редактора, кандидат медицинских наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И. С. Абрамов

*доктор медицинских наук,
профессор*

В. С. Аракелян

*доктор медицинских наук,
профессор*

С. Л. Архипов

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. О. Буеверов

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. Ю. Васильев

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

А. О. Верганский

*доктор медицинских наук,
профессор*

Э. А. Галлямов

*доктор медицинских наук,
профессор*

Е. З. Голухова

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

Ю. Э. Доброхотова

*доктор медицинских наук,
профессор*

Т. В. Клыпа

кандидат медицинских наук

Д. А. Куликов

кандидат медицинских наук

П. Лампертико (P. Lampertico)

*профессор Миланского
университета (Италия)*

И. В. Маев

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

Н. И. Неверов

*доктор медицинских наук,
профессор*

И. Г. Никитин

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. М. Соловьева

*доктор медицинских наук,
профессор*

Ш. Урбан (S. Urban)

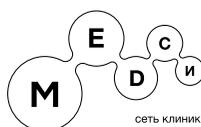
*профессор клиники при
Гейдельбергском университете
(Германия)*

А. И. Черепанин

*доктор медицинских наук,
профессор*

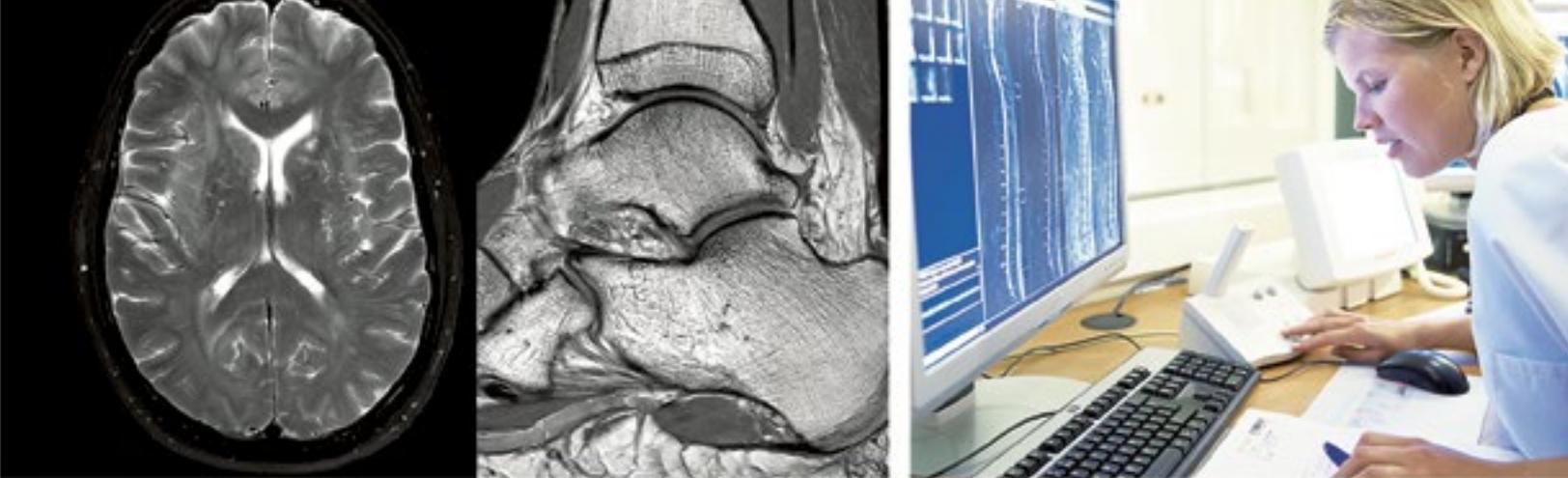
А. В. Чжао

*доктор медицинских наук,
профессор*



СОДЕРЖАНИЕ

-
- 4.** Лечение алкогольной болезни печени: виден ли свет в конце туннеля?
А. О. БУЕВЕРОВ, П. О. БОГОМОЛОВ
-
- 14.** Неалкогольный стеатогепатит и функциональный запор: случайная или патогенетически объяснимая коморбидность?
Е. А. МАЕВСКАЯ, Ю. А. КУЧЕРЯВЫЙ
-
- 24.** Сравнительная характеристика и терапевтический потенциал аminosалицилатов при воспалительных заболеваниях кишечника.
В. Г. РУМЯНЦЕВ, А. О. БУЕВЕРОВ, П. О. БОГОМОЛОВ
-
- 36.** Диагностика и лечение внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака.
А. В. ЧЖАО, С. А. БУГАЕВ, Р. З. ИКРАМОВ, Ю. А. КОВАЛЕНКО, Ю. О. ЖАРИКОВ
-
- 42.** Трансплантация печени. Современные достижения и проблемы.
Я. Г. МОЙСЮК, Ю. О. МАЛИНОВСКАЯ, П. О. БОГОМОЛОВ
-
- 54.** Современные классификационные аспекты диагностики и тактики лечения острого холецистита и холангита.
А. И. ЧЕРЕПАНИН, А. П. ПОВЕТКИН
-
- 64.** Хирургическое лечение перфоративных пилородуоденальных язв вчера и сегодня.
А. В. РЫБАЛЬЧЕНКО, А. И. ЧЕРЕПАНИН, А. П. ПОВЕТКИН, О. Н. АНТОНОВ
-
- 76.** Эндоскопическое воздействие в комплексном лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений.
Р. Р. ШЕРОВ, А. И. ЧЕРЕПАНИН



№ ФСЗ 2011/10276 от 29 июля 2011 года

Это стало возможным! Полностью цифровая система МРТ Ingenia

Благодаря принципиально новому подходу к медицинской визуализации МР-томографы Philips Ingenia 1,5 Тл и 3,0 Тл задают новые стандарты получения изображений. В МР системе Ingenia оцифровка сигнала происходит непосредственно в катушке на теле пациента, что ведет к повышению отношения сигнал/шум на величину до 40%*. Благодаря существенному упрощению работы с потоком пациентов производительность повышается до 30%*.

Более подробную информацию можно найти по адресу www.philips.com/Ingenia30T.

*по сравнению с аналоговыми системами Philips

PHILIPS

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ВИДЕН ЛИ СВЕТ В КОНЦЕ ТУННЕЛЯ?

А. О. БУЕВЕРОВ, д. м. н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский институт им. И. М. Сеченова»;
П. О. БОГОМОЛОВ, к. м. н., медицинский директор АО «Группа компаний «Медси», главный гепатолог МЗ Московской области.

Резюме

Хотя стеатоз печени обнаруживается у 90% злоупотребляющих лиц, стеатогепатит развивается у относительно небольшой их части, а цирроз формируется лишь у 10–20%. Стеатоз протекает, как правило, бессимптомно и полностью регрессирует в условиях абстиненции. Естественное течение алкогольной болезни печени (АБП) определяется в первую очередь паттерном употребления спиртных напитков. Нередко в качестве непосредственной причины смерти выступает не декомпенсация цирроза и не гепатоцеллюлярная карцинома, а алкогольный гепатит, «наслоившийся» на хроническую патологию печени и ведущий к острой печеночной недостаточности на фоне хронической (acute-on-chronic liver failure). Тяжелый алкогольный

гепатит характеризуется высокой летальностью, достигающей 30–50% в течение трех месяцев. У выживших больных наблюдается ускоренное формирование фиброза с нередким формированием цирроза в течение 1–2 лет. Возможности терапии АБП ограничены. При гепатите тяжелого течения наряду с коррекцией трофологического статуса назначаются преднизолон и пентоксифиллин. Для лечения хронических форм АБП в настоящее время применяются средства для лечения алкогольной зависимости. Эффективность препаратов метаболического (гепатопротективного) действия ставится под сомнение, хотя в отдельных исследованиях получены обнадеживающие результаты.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, естественное течение, лечение, прогноз.

Последствия злоупотребления алкоголем представляют собой общемировую проблему, включающую не только органную патологию, но также несчастные случаи и преступления, связанные с состоянием опьянения. Так, в Европе 11% летальных исходов у мужчин и 1,8% у женщин рассматриваются в ассоциации с алкоголизмом [1]. Если анализировать структуру поражений внутренних органов, то доминирующую позицию среди них занимает именно алкогольная болезнь печени (АБП), ведущая к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2].

можно предположить, что роль цирротической трансформации печени в канцерогенезе более значима, чем собственно алкоголя.

Хотя стеатоз печени обнаруживается у 90% злоупотребляющих лиц, стеатогепатит развивается у относительно небольшой их части, а цирроз формируется лишь у 10–20% [3, 4]. Стеатоз протекает, как правило, бессимптомно и полностью регрессирует в условиях абстиненции. Естественное течение АБП определяется в первую очередь паттерном употребления спиртных напитков: постоянным или перемежаю-

АБП ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ВЕСЬМА ГЕТЕРОГЕННУЮ НОЗОЛОГИЧЕСКУЮ ГРУППУ, ВКЛЮЧАЮЩУЮ ЖИРОВУЮ ДИСТРОФИЮ (СТЕАТОЗ) ПЕЧЕНИ, СТЕАТОГЕПАТИТ С ФИБРОЗОМ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ, ЦИРРОЗ И, ПО-ВИДИМОМУ, ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНУЮ КАРЦИНОМУ.

Несмотря на то, что в последние годы на пути изучения патогенеза этанол-индуцированного поражения печени достигнуты серьезные успехи, лечение тяжелых форм АБП в определенной мере «законсервировалось», не давая оснований говорить о революционном прорыве в ближайшем будущем. Тем не менее, определенные направления в терапии АБП можно расценивать как перспективные, причем это относится не только к методам, которые не вышли пока за рамки экспериментальных, но и к давно известным средствам, открывающим новые грани в процессе углубленного изучения.

Естественное течение АБП: от стеатоза к циррозу

АБП представляет собой весьма гетерогенную нозологическую группу, включающую жировую дистрофию (стеатоз) печени, стеатогепатит с фиброзом разной степени выраженности, цирроз и, по-видимому, гепатоцеллюлярную карциному (рис. 1). Вероятность развития последней ниже, чем при циррозе вирусной этиологии, и ее риск сохраняется на фоне цирроза при условии соблюдения абстиненции. Следовательно,

щимся типом пьянства; периодами запоев, сменяющихся абстиненцией; нарастанием или сокращением суточной дозы алкоголя и т. д. Учитывая обстоятельство, что большинство пациентов обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях, оптимальной моделью наблюдения служат больные после трансплантации печени [5].

Генетическая предрасположенность к АБП также служит предметом активного изучения. Недавние исследования выявили значимую корреляцию определенных аллельных вариантов адипонутрина (PNPLA3) и прогрессированием этанол-индуцированного фиброгенеза [6, 7]. Более того, генетический полиморфизм адипонутрина ассоциирован и с развитием ГЦК [8]. В то же время попытки идентифицировать генетические маркеры предрасположенности к АБП, в том числе полиморфизм генов, участвующих в метаболизме этанола, пока не увенчались успехом [9].

В ретроспективном исследовании S. Naveau, включавшем более 2000 злоупотребляющих алкоголем пациентов, по данным биопсии печени у 34% выявлен цирроз, у 9% – активный гепатит, у 46% – стеатоз печени с наличием или отсут-

ствием фиброза, а у 11% патологические изменения печени отсутствовали [10]. По данным Т. Роупард, вероятность развития цирроза нарастает с возрастом, достигая при регулярном употреблении высоких доз алкоголя 50% к 61 году, причем у женщин сроки формирования цирроза короче [11].

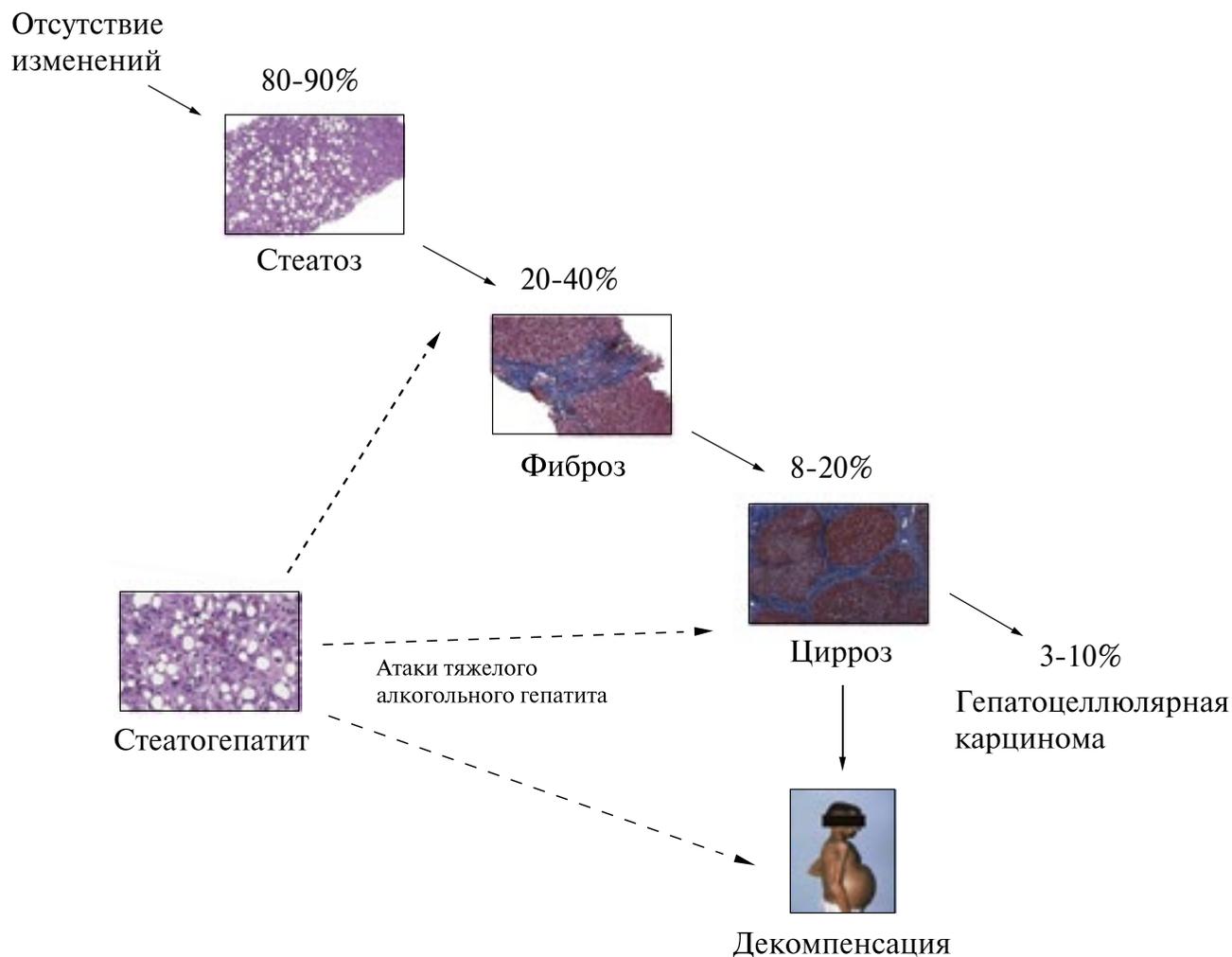
Суммируя опубликованные результаты ретроспективных исследований, можно констатировать, что среди госпитализированных алкоголиков частота обнаружения цирроза составляет около 20% [2].

М. Song и соавторы убедительно продемонстрировали, что у мышей, получающих пищу с высоким содержанием фруктозы,

ускоряется алкогольное повреждение печени. Это сопровождается дифференцировкой клеток Купфера по M1-фенотипу, характеризующемуся экспрессией TNF α , MCP-1, Emr-1, CD68 и CD163 [12].

Стеатоз обычно предшествует образованию соединительной ткани, но влияние аккумуляции жира в печени на фиброгенез изучено недостаточно [2, 13, 14]. Долгосрочная выживаемость пациентов с алкогольным стеатозом в отсутствие воспаления и фиброза сопоставима с таковой у трезвенников. Если сравнивать течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и АБП, можно констатировать

Рисунок 1. Схема стадийного течения алкогольной болезни печени (по Р. Mathurin, R. Bataller, 2015, с изменениями)



более высокие темпы прогрессирования последней. В течение 10 лет у больных алкогольным стеатозом значительно чаще развивается цирроз (21% vs. 1%) и наблюдаются летальные исходы (74% vs. 25%) [15]. Интересно, что у больных алкогольным циррозом повышен риск аутоиммунных заболеваний [16]. Можно предположить, что ацетальдегид, образующийся в разных тканях под действием алкогольдегидрогеназы, образует прочные комплексы с белками, выступающими в роли неоантигенов.

Цирроз печени рассматривается в качестве причины смерти 25% алкоголиков,

печени и снижению смертности [17].

Недавно завершённые исследования, основанные на биопсийном материале, убедительно продемонстрировали, что у подавляющего большинства пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом имеется исходный цирроз или септальный фиброз печени [9, 18]. Тяжелый алкогольный гепатит характеризуется высокой летальностью, достигающей 30–50% в течение трех месяцев. У выживших больных наблюдается ускоренное формирование фиброза с нередким формированием цирроза в течение 1–2 лет [2].

НЕДАВНО ЗАВЕРШЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА БИОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ, УБЕДИТЕЛЬНО ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛИ, ЧТО У ПОДАВЛЯЮЩЕГО БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ ИМЕЕТСЯ ИСХОДНЫЙ ЦИРРОЗ ИЛИ СЕПТАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ.

занимая первое место среди алкоголь-ассоциированных летальных исходов [1, 2, 15]. Нередко в качестве непосредственной причины смерти выступает не декомпенсация цирроза и не гепатоцеллюлярная карцинома, а алкогольный гепатит, «наслоившийся» на хроническую патологию печени и ведущий к острой печеночной недостаточности на фоне хронической (acute-on-chronic liver failure). Это состояние проявляется желтухой, в тяжелых случаях энцефалопатией и гипокоагуляцией, и требует обязательного отражения в диагнозе, так как принципиально меняет прогноз и подходы к лечению.

В работе V. Wiezer и соавторов показано неблагоприятное прогностическое значение при алкогольном гепатите высокого содержания нейтрофилов в крови и ткани печени. Авторы объясняют этот факт бактериальной транслокацией вследствие этанол-индуцированного повреждения кишечной стенки. Бактериемия ведет к гиперпродукции интерлейкина-8, связывающегося со специфическим рецептором GPCR, что обуславливает хемотаксис нейтрофилов. Блокада этого рецептора у мышей способствует уменьшению нейтрофильной инфильтрации

В то время как ожирение является общепризнанным коморбидным фактором этанол-индуцированного стеатоза, имеются также сведения о его влиянии на развитие алкогольного гепатита и фиброза печени. В качестве ключевых патогенетических факторов называются инсулинорезистентность и гипергликемия [19]. С другой стороны небольшие дозы этанола способствуют замедлению прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени [20].

Лечение АБП: акцент на абстиненцию

К вопросу о безопасной дозе алкоголя

Необходимость обсуждения лимита употребляемого алкоголя, превышение которого ведет к повреждению печени, в аспекте лечения АБП определяется тем, что соблюдение пациентом полной абстиненции является важной, но зачастую недостижимой целью. Так, в США 67–81% больных возобновляют прием алкоголя в течение одного года [21]. В последние годы дозу этанола часто измеряют в «дозах» (drinks), равных 10–14 г чистого этанола. «Доза» примерно соответствует бокалу пива, фужеру сухого вина или рюмке крепкого напитка. Пока-

зано, что прием ≤ 2 «доз» в день для мужчин и ≤ 1 «дозы» в день для женщин не ассоциировано с повышенной вероятностью развития органной патологии по сравнению с трезвенниками [2]. Другие исследования демонстрируют сходные результаты. Согласно метаанализу G. Corrao, употребление > 25 г этанола в день увеличивает относительный риск цирроза печени [22]. В италийском исследовании Dionysos у лиц, ежедневно принимающих ≥ 30 г этанола, цирроз наблюдался в 2,2% случаев, тогда как у непьющих — в 0,08%. Риск цирроза экспоненциально возрастал по мере увели-

режима абстиненции коррелировало со снижением сывороточного уровня фактора некроза опухоли- α [26].

Коррекция трофологического статуса

Нутритивная поддержка наиболее важна для больных тяжелым алкогольным гепатитом, хотя и при других формах АБП у большинства пациентов наблюдаются те или иные формы нарушения трофологического статуса [2]. В исследовании C. Mendenhall et al. показано, что у пациентов, самостоятельно принимающих пищу с энергетической ценностью более 3000 ккал в сутки,

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА НАИБОЛЕЕ ВАЖНА ДЛЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ, ХОТЯ И ПРИ ДРУГИХ ФОРМАХ АБП У БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ НАБЛЮДАЮТСЯ ТЕ ИЛИ ИНЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ТРОФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА.

чения доз алкоголя, достигая 13,5% у употребляющих > 120 г в день [23].

Средства для лечения алкогольной зависимости

Ввиду того что большинство пациентов нарушают предписанный режим абстиненции, в последние годы активно изучаются препараты, снижающие потребность в алкоголе: налтрексон, акампрозат, топирамат, баклофен и др. Наибольшее число исследований на сегодняшний день выполнено с агонистом ГАМК-рецепторов баклофеном, продемонстрировавшим эффективность и безопасность при тяжелых формах АБП [24].

Метадоксин, зарегистрированный в ряде европейских стран для лечения алкогольной интоксикации, в нескольких небольших исследованиях показывал значимое снижение употребления алкоголя, что сопровождалось редукцией биомаркеров АБП (трансаминазы, γ -глутамилтранспептидаза, средний объем эритроцитов) [25]. Сходные результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании внутривенной формы глицирризиновой кислоты. Интересно, что соблюдение предписанного

отмечалась нулевая летальность, в то время как из потреблявших менее 1000 ккал в сутки умерло более 80% [27]. Несмотря на безусловную ценность этих данных, нельзя игнорировать высокую вероятность более тяжелого течения гепатита у больных второй группы, к типичным проявлениям которого относится анорексия [28].

Общие рекомендации по коррекции трофологического статуса у больных тяжелым алкогольным гепатитом предусматривают суточное потребление 1500–2500 ккал. Диета должна быть сбалансирована по содержанию основных нутриентов и витаминов, ограничение белка показано лишь в случаях его индивидуальной непереносимости. Следует помнить о преимуществе перорального приема пищи над зондовым и парентеральным; последнее назначается только при невозможности физиологического питания (повторная рвота, нарушения сознания).

Как отмечалось выше, избыточная масса тела и ожирение тоже способствуют прогрессированию этанол-индуцированного повреждения печени ввиду общности ряда патогенетических звеньев алкоголь-

ного и неалкогольного стеатогепатита [10, 29], что необходимо учитывать при разработке программы лечения.

Преднизолон

Кортикостероиды применяются для лечения тяжелого алкогольного гепатита на протяжении более 40 лет. Наиболее хорошо изучена схема с пероральным преднизолоном 40 мг в сутки в течение одного месяца, с одномоментной отменой или постепенным снижением дозы. Хотя многочисленные исследования весьма разнородны по дизайну и отбору пациентов, метаанализ показал

с учетом повышения риска инфекционных осложнений, особенно легочного аспергиллеза [31]. В упомянутом метаанализе выделены три группы пациентов в зависимости от реакции на преднизолон: с полным, частичным и нулевым ответом. Краткосрочная выживаемость в этих группах составила 91%, 79% и 53%, соответственно [14].

Пентоксифиллин

В первом сообщении о применении пентоксифиллина при тяжелом алкогольном гепатите были представлены обнадеживающие результаты, свидетельствующие о

НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К КОРТИКОСТЕРОИДАМ, ВОЗМОЖНО ТОЛЬКО ПУТЕМ ВЫПОЛНЕНИЯ СРОЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ.

достоверное повышение краткосрочной выживаемости по сравнению с больными, не получавшими преднизолон [14]. Оценка эффективности терапии обычно осуществляется с помощью индекса Лилле (Lille), который рассчитывается через семь дней лечения по формуле:

$$R = 3,19 - 0,101 (\text{возраст в годах}) + 0,147 (\text{альбумин в день поступления, г/л}) + 0,0165 (\text{сывороточный билирубин, мкмоль}) + 0,206 (\text{наличие почечной недостаточности} - 0 \text{ или } 1) + 0,0065 (\text{сывороточный билирубин в день поступления, мкмоль}) + 0,0096 (\text{протромбиновое время, с}).$$

$\text{Индекс Лилле} = \text{Exp}(R) / [1 + \text{Exp}(R)]$.

Значение индекса Лилле $> 0,45$ указывает на неэффективность преднизолона и 75%-ю вероятность летального исхода в течение шести месяцев. С почти пятикратным ростом летальности сопряжено также отсутствие снижения уровня сывороточного билирубина, по меньшей мере, на 25% за аналогичный срок стероидной терапии [30]. У этой когорты больных дальнейшее применение преднизолона нецелесообразно

существенном снижении риска гепаторенального синдрома (ГРС) [32]. Большое рандомизированное контролируемое исследование STORAN, включавшее более 1000 пациентов, не продемонстрировало преимущество пентоксифиллина перед плацебо в отношении краткосрочной выживаемости [33]. Хотя необходимо принимать во внимание, что из исследования были исключены наиболее тяжелые больные – с ГРС, сепсисом и манифестной энцефалопатией, – целесообразность применения пентоксифиллина представляется сомнительной.

Комбинация преднизолона и пентоксифиллина не выявила преимуществ по сравнению с монотерапией преднизолоном [13]. Таким образом, на сегодняшний день улучшение прогноза больных тяжелым алкогольным гепатитом, резистентных к кортикостероидам, возможно только путем выполнения срочной трансплантации печени [14].

N-ацетилцистеин

Внутривенная форма N-ацетилцистеина успешно применяется для лечения острой интоксикации парацетамолом. В качестве

средства для лечения алкогольного гепатита препарат назначался в недавнем рандомизированном исследовании, результатом которого явилось снижение летальности в течение первого месяца на фоне комбинации преднизолон + N-ацетилцистеин по сравнению с монотерапией преднизолоном (8% vs. 24%, $P = 0.006$).

Этот результат был достигнут за счет уменьшения числа таких жизнеугрожающих осложнений, как ГРС и инфекции [34]. Вместе с тем необходимо учитывать следующие обстоятельства: 1) преднизолон в этом исследовании применялся внутривенно, что не оправдано при патологии печени с точки зрения фармакодинамики; 2) различия между группами по числу летальных исходов через три месяца нивелировались (22% vs. 34%, $P = 0.06$). В группе, получавшей преднизолон и N-ацетилцистеин, пациенты реже умирали от ГРС (9% vs. 22%, $P = 0.02$).

Метаболические препараты (гепатопротекторы)

Международные гепатологические ассоциации не рекомендуют применение лекарственных средств данной группы при АБП, что обусловлено слабой доказательной базой.

В исследовании J. Mato пероральное применение S-аденозилметионина в дозе 1200 мг в сутки на протяжении двух лет сопровождалось более низкой летальностью или потребностью в трансплантации печени по сравнению с группой плацебо у больных компенсированным и субкомпенсированным алкогольным циррозом (класс А и В по Чайлду-Пью) – 12% и 29% ($p = 0.04$), соответственно. Количество пациентов, прекративших и продолживших употребление алкоголя, было сопоставимо в обеих группах [35].

Результаты недавно опубликованного исследования П. Е. Ткаченко и соавторов указывают на более низкую частоту ГРС у больных, получавших комбинацию преднизолон + S-аденозилметионин по сравнению с монотерапией преднизолоном ($p = 0.035$). Показатели летальности в группах при этом

статистически значимо не различались [28].

И. Г. Никитин и соавторы представили результаты парентерального применения глицирризиновой кислоты у пациентов с алкогольным стеатогепатитом. Помимо отмеченного выше позитивного влияния на алкогольную зависимость, констатируется значимое снижение активности трансаминаз и уровня сывороточного билирубина [26].

L-орнитин-L-аспартат ускоряет метаболизм аммиака, уменьшая проявления печеночной энцефалопатии. Показано, что препарат обладает способностью улучшать биохимические параметры у пациентов с хронической патологией печени, в том числе АБП [36]. Не исключено, что этот эффект обусловлен дезинтоксикацией обладающего универсальным цитотоксическим действием аммиака.

Перспективные направления

Неудовлетворительные результаты лечения тяжелых форм АБП служат основанием для разработки новых подходов, базирующихся на ключевых патогенетических механизмах. К находящимся на разных стадиях изучения, относятся модулирование иннатного иммунного ответа, подавление кишечной бактериальной и эндотоксиновой транслокации, блокирование апоптоза и активация фарнезоидного X рецептора. В качестве многообещающего направления рассматривается технология индукции плюрипотентных стволовых клеток [37].

Заключение

История медицины свидетельствует о том, что именно элиминация этиологического фактора определяет успех лечения большинства болезней, в том числе в эпидемиологическом ракурсе. Так, широкое внедрение в клиническую практику антигеликобактерной терапии позволило значимо снизить распространенность язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а

противовирусных препаратов — эффективно контролировать заболеваемость гепатитом С. Казалось бы, в отношении АБП и других алкоголь-ассоциированных заболеваний решение проблемы лежит на поверхности: абстиненция ведет к выздоровлению или, по крайней мере, резкому снижению риска фатальных последствий. Однако этот постулат вызывает, по крайней мере, два вопроса: 1) что делать с больными, которые хотят, но не могут отказаться от алкоголя вследствие зависимости; 2) какой тактики ведения следует придерживаться в случае прогрессирования патологических изменений несмотря на абстиненцию. Следовательно, весьма актуальным остается вопрос о медикаментозном лечении АБП, особенно тяжелых ее форм — гепатита и цирроза. Достижения в этой области не столь грандиозны, как в других разделах гепатологии. Многие лекарственные средства, на которые ранее возлагались надежды, основанные на результатах экспериментальных и пилотных данных, не оправдали их в рандомизированных контролируемых исследованиях; показательным примером могут служить эссенциальные фосфолипиды. Тем важнее выбрать из относительно небольшого терапевтического арсенала препараты, проверенные временем и зарекомендовавшие себя с позиций доказательной медицины. ■

Литература

1. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J. Hepatol.* 2012; 57: 399–420.
2. Mathurin P., Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J. Hepatol.* 2015; 62(1S): S.38–S46.
3. Lefkowitz J.H. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2005; 9: 37–53.
4. Lucey M., Mathurin P., Morgan T.R. Alcoholic hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2758–2769.
5. DiMartini A., Dew M.A., Day N. et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 2305–2312.
6. Stickel F., Buch S., Lau K. et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in Caucasians. *Hepatology.* 2010; 53: 86–95.
7. Trépo E., Gustot T., Degré D. et al. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J. Hepatol.* 2011; 55: 906–912.
8. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2014; 61: 75–81.
9. Bataller R., North K., Brenner D.A. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology.* 2003; 37: 493–503.
10. Naveau S., Giraud V., Borotto E. et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease // *Hepatology.* 1997; 25: 108–111.
11. Poynard T., Mathurin P., Lai C.L. et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 2003; 38: 257–265.
12. Song M., Chen T., Prough R.A. Chronic alcohol consumption causes liver injury in high-fructose-fed male mice through enhanced hepatic inflammatory response. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2016; 40(3): 518–528.
13. Mathurin P., Louvet A., Duhamel A. et al. Prednisolone with vs. without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310: 1033–1041.
14. Mathurin P., Moreno C., Samuel D. et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1790–1800.
15. Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B. et al. Longterm prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004; 53: 750–755.
16. Grønbaek L., Vilstrup H., Deleuran B. et al. Cirrhosis in alcoholics Increases risk for

- autoimmune diseases: a nationwide registry-based cohort study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; S1542–S1565.
17. Wieser V., Adolph T.E., Enrich B et al. Reversal of murine alcoholic steatohepatitis by pepducin-based functional blockade of interleukin-8 receptors. *Gut.* 2016 Feb 8. pii: gutjnl-2015-310344. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310344. [Epub ahead of print]
 18. Altamirano J., Miquel R., Katoonizadeh A. et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2014; 146: 1231–1239.
 19. Raynard B., Balian A., Fallik D. et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology.* 2002; 35: 635–638.
 20. Dunn W., Sanyal A.J., Brunt E.M. et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) J. *Hepatology.* 2012; 57: 384–391.
 21. Miller W.R., Walters S.T., Bennett M.E. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J. Stud. Alcohol.* 2001; 62: 211–220.
 22. Corrao G., Bagnardi V., Zambon A., Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol.* 1998; 33: 381–392.
 23. Bellentani S., Saccoccio G., Costa G. et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut.* 1997; 41: 845–850.
 24. Vuittonet C.L., Halse M., Leggio L et al. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2014; 71(15): 1265–1276.
 25. Leggio L., Kenna G.A., Ferrulli A. et al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Hum. Psychopharmacol.* 2011; 26: 554–559.
 26. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Волынкина В.М. и др. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2009; 19(1): 53–58.
 27. Mendenhall C., Roselle G.A., Gartside P., Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: A reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1995; 19(3): 635–641.
 28. Tkachenko P, Maevskaya M, Pavlov A et al. Prednisolone plus S-adenosil-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology Int.* 2016 Jun 23.
 29. Diehl A.M. Obesity and alcoholic liver disease. *Alcohol.* 2004; 34: 81–87.
 30. Louvet A., Naveau S., Abdelnour M. et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007; 45: 1348–1354.
 31. Gustot T., Maillart E., Bocci M. et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J. Hepatol.* 2014; 60: 267–274.
 32. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1637–1648.
 33. Thursz M., Richardson P., Allison M.E. et al. Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis: results of the STOPAH trial. *Hepatology.* 2014; 60: LBI.
 34. Nguyen-Khac E., Thevenot T., Piquet M.A. al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1781–1789.
 35. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Hepatology.* 1999; 30: 1081–1089.
 36. Грюнграйф К., Ламберт-Бауман Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. *Сучасна гастроентерология.* 2008; 2: 59–66.
 37. Saberi B, Dadabhai AS, Jang YY Current Management of Alcoholic Hepatitis and Future Therapies. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(2): 113–122.

КДЦ
МЕДСИ



на Красной
Пресне



Все виды качественных
высокотехнологичных
медицинских услуг



Соответствие мировым
стандартам обслуживания



Самое современное
оборудование



Прием взрослых и детей

Уникальные центры компетенций

- Центр персонифицированной медицины с геномным центром
- Центр лучевой диагностики (МРТ, КТ, рентген и др.)
- Центр амбулаторной хирургии
- Центр семейного здоровья
- Центр внутренних болезней и кардиологии
- Центр ЛОР-заболеваний для детей и взрослых
- Центр боли
- Центр неврологии
- Центр эндоскопии и гастроэнтерологии
- Центр ревматологии и артрологии
- Центр женского здоровья
- Центр мужского здоровья
- Центр дерматологии, микологии и косметологии
- Центр сомнологии

www.meds.ru

📍 Красная Пресня, 16

(495) 7 800 500



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР: СЛУЧАЙНАЯ ИЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБЪЯСНИМАЯ КОМОРБИДНОСТЬ?

*Е. А. МАЕВСКАЯ, аспирант кафедры пропедевтики
внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ
им. А. И. Евдокимова;*

*Ю. А. КУЧЕРЯВЫЙ, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики
внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ
им. А. И. Евдокимова.*

Резюме

Неуклонно растущее число экспериментальных и клинических исследований подтверждают взаимосвязь метаболически ассоциированной и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, такой как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), протекающий на фоне ожирения, и хронический запор. Выявленную эпидемиологическую и патогенетическую ассоциацию нельзя назвать явной, однако наличие общности патогенетических механизмов уже не вызывает сомнений: ожирение, сопровождающееся дефицитом пищевых волокон (ПВ), и дисбиоз кишечника оказывают существенное влияние и на развитие НАСГ, и на развитие хронического запора. Сочетание патологий при наличии компонентов патогенетического единства делает

Summary

Steadily growing number of experimental and clinical studies confirm the relationship associated metabolic and functional pathology of the gastrointestinal tract, such as nonalcoholic steatohepatitis (NASH), occurring against the background of obesity, and chronic constipation. Identified epidemiological and pathogenetic association cannot be called evident, but the existence of common pathogenic mechanisms, we have no doubt that obesity is accompanied by a deficiency of dietary fiber (DF), and intestinal dysbiosis have a significant impact on the development of NASH, and the development of chronic constipation. The combination of pathologies in the presence of components pathogenetical unity justify the use of combined or polytherapeutic drugs, among which the most effective and promising in individuals with the association

оправданным применение комбинированных или политаргетных лекарственных препаратов, среди которых наиболее эффективными и перспективными у лиц с ассоциацией синдрома запора и НАСГ являются препараты на основе ПВ. Теоретический базис и накопленный собственный практический опыт говорят о необходимости проведения крупных проспективных исследований по оценке эффективности политаргетных препаратов, способных уменьшить полипрагмазию, к которым можно отнести и псиллиум.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольный стеатогепатит, хронический запор, полипрагмазия, дефицит пищевых волокон, псиллиум.

Введение

Расширение наших исследовательских возможностей, в том числе в области доказательной медицины, позволяет увидеть очевидный рост заболеваемости сочетанной патологией в популяции. В особенности это можно проследить между метаболически опосредованной и функциональной патологией желудочно-кишечного тракта, число свидетельств чему со временем только растет. Разнородность и численное разнообразие этиотропных факторов, имеющих непосредственное значение в развитии этих двух патологий, не позволяют назвать эту связь явной, однако при более детальном подходе становится видна их патогенетическая общность. Так, ожирение, являющееся морфологическим субстратом неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1, 2], способной в ряде случаев развиваться в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), может вносить свой вклад в моторные нарушения, лежащие в основе хронического (функционального) запора [3]. Только на первый взгляд эта взаимосвязь выглядит случайной. Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований говорят в пользу ассоциативной мультифакторности таких, казалось бы, не связанных

of NASH and constipation syndrome are drugs based on DF. Requires major prospective studies of this relationship and the prospects of using politarargeting drugs, can reduce polypragmazioe, which can be attributed to psyllium.

Keywords: obesity, non-alcoholic steatohepatitis, chronic constipation, polypragmasy, deficiency of dietary fiber, psyllium.

между собой заболеваний. Именно им и посвящена данная статья, включая обсуждение вопроса оптимальной фармакотерапии политаргетными препаратами, что позволяет повлиять не только на качество жизни пациентов с нарушением стула [4], но и на развитие метаболически ассоциированной патологии печени [5].

Эпидемиология ожирения, НАЖБ, НАСГ и хронического запора

С каждым годом ожирение занимает все более значимое место среди метаболических нарушений, приобретая характер глобальной проблемы [6]. Согласно последним данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1,9 миллиарда (39%) взрослых людей имеют избыточную массу тела, при этом 600 миллионов (13%) человек страдают ожирением [7], что может быть расценено как пандемия. При этом тенденция к росту заболеваемости прослеживается и среди взрослых, и среди детей, и касается как развитых, так и развивающихся (азиатских) стран [8]. Отмечена положительная корреляция распространенности метаболического поражения печени в популяции с увеличением массы тела. Так, при ожирении отмечается значимо более высокая распро-

страненность НАЖБП: до 80% против 16% при нормальном индексе массы тела (ИМТ) [9], достигая максимума (более 90%) при морбидной форме [10]. Подобная тенденция прослеживается и для НАСГ, где также показано наличие прямой корреляционной зависимости между повышенным индексом массы тела и риском развития стеатогепатита: 19% подверженного НАСГ при повышенном ИМТ и лишь 2,7% при нормальном весе [11]. Таким образом, ожирение и часто сопутствующее ему поражение печени (НАЖБ, реже НАСГ) являются чрезвычайно распространенными среди населения эконо-

Также отмечен и рост риска заболеваемости хроническим запором по мере увеличения возраста [17, 18], тогда же, когда наблюдается и увеличение массы тела [3]. Эту ассоциацию можно было бы назвать случайной, однако она прослеживается и в педиатрической практике, что свидетельствует в пользу возможной созависимости этих патологий. В детской популяции хронический запор при ожирении встречается у 21% детей и только у 8,8% при нормальной массе тела [15]. Связь запоров с ожирением уже в детском возрасте подтверждается и недавно опубликованными данными,

СОГЛАСНО ПОСЛЕДНИМ ДАННЫМ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ВОЗ), БОЛЕЕ 1,9 МИЛЛИАРДА (39%) ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ ИМЕЮТ ИЗБЫТОЧНУЮ МАССУ ТЕЛА, ПРИ ЭТОМ 600 МИЛЛИОНОВ (13%) ЧЕЛОВЕК СТРАДАЮТ ОЖИРЕНИЕМ, ЧТО МОЖЕТ БЫТЬ РАСЦЕНЕНО КАК ПАНДЕМИЯ.

мически развитых и развивающихся стран.

Увеличилась и распространенность такой функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, как хронический запор [16, 17]. Согласно мета-анализу, распространенность этой патологии в популяции максимально может достигать 17% [17] и уже способна приблизиться к метаболическим заболеваниям [8].

Одной из первых эпидемиологических работ, направленных на изучение связи метаболических нарушений (ожирения) и хронического запора, стало исследование, проведенное в Европе в 1981 году, где было показано, что частота запора у пациентов с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела (8,3% против 1,5%; $p < 0,001$) [13]. Несмотря на некоторые дефекты дизайна этой пионерской работы [13], подобные данные о частой встречаемости запоров у лиц с ожирением были получены и в ряде последующих исследований [14, 15]. Так, у лиц с ожирением часто обнаруживается ассоциация с функциональным запором (21%) [15], а ожирение регистрируется у 60% пациентов с функциональным запором, диагностированным согласно римским критериям III ($n = 18180$) [14].

свидетельствующими о повышенном риске функциональных запоров у детей, имеющих избыточную массу тела (ОШ = 1,83; 95% ДИ: 1,12–2,98, $P = 0,01$) [19]. Таким образом, приведенные факты свидетельствуют в пользу неслучайной ассоциации ожирения и обстипационного синдрома, показанную ранее у взрослых (ОШ = 2,4; 95% ДИ: 1,01–5,57) [20]. Необходимо отметить, что в азиатском регионе, где ввиду особенностей питания и образа жизни (традиционно большое количество растительной пищи в рационе) избыточная масса тела и запор ранее не были проблемой [8], исследователи сообщили о практически таком же распространении ожирения, как и в США [14].

В этой связи уже не кажется необычным то, что в азиатских странах аналогично прослеживается ассоциация хронического запора не только с возрастом и женским полом, но и с ожирением [14], как это было ранее отмечено в европейских исследованиях.

Прослеживается и взаимосвязь степени ожирения (индекса массы тела — ИМТ) с тяжестью констипационного синдрома, а также возможности улучшения течения синдрома запоров после бариатрической

хирургии (sleeve-резекция желудка), направленной на снижение веса [21]. Резюмируя вышесказанное, а также результаты ранее проведенных крупных исследований, доказывающих связь хронических запоров с низким потреблением пищевых волокон (ПВ) [22], можно полагать, что у части больных с хроническим запором привычный дефицит ПВ в рационе питания может определять и увеличение массы тела (за счет приоритетного употребления более калорийной пищи) и метаболически ассоциированную патологию печени за счет целого ряда механизмов [42].

стеатоза – жировой дистрофии печени, признанной предшественником НАСГ [26]. По мере увеличения поступления избытка СЖК в печени происходит известное разобщение процессов окисления и фосфорилирования с образованием активных форм кислорода и индукцией синтеза провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), ряда интерлейкинов (ИЛ) [25]. Экспериментально показано, что именно посредством экспрессии цитокина ФНО-альфа при ожирении осуществляется регуляция воспалительного процесса [27].

Немалый вклад в развитие НАСГ вносит и

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОПРЕДЕЛЯЕТ ИЗБЫТОК ПОСТУПЛЕНИЯ В ПЕЧЕНЬ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (СЖК), ЧТО В ИТОГЕ ПРИВОДИТ К РАЗВИТИЮ СТЕАТОЗА – ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ, ПРИЗНАННОЙ ПРЕДШЕСТВЕННИКОМ НАСГ.

Механизм патофизиологической ассоциации хронического запора и НАСГ

На первый взгляд сложно предположить, насколько могут быть патогенетически связаны ожирение и НАСГ с хроническим запором, однако в патогенезе этих нозологий довольно много общего, поскольку все они так или иначе имеют связь с ожирением, предопределяющим и/или потенцирующим их дальнейшее развитие [8]. Необходимо отметить, что значимо трансформировался взгляд медиков и на само ожирение, в котором признана роль хронического воспаления [23] с продукцией провоспалительных цитокинов и функциональной связью с иммунной системой [24]. В современной медицине концептуально неалкогольный стеатогепатит рассматривается как заболевание печени, тесно связанное с каскадом метаболических нарушений, в частности, абдоминально-висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом II типа и гиперлипидемией [25]. Прогрессирующая при ожирении инсулинорезистентность определяет избыток поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), что в итоге приводит к развитию

нарушение микрофлоры кишечника (микробиоты), в том числе избыточный бактериальный рост [25], потенцируя процесс эндотоксемии, что усиливает оксидативный стресс, приводящий к трансформации стеатоза в стеатогепатит. Важным моментом здесь выступает активация Toll-подобных рецепторов кишечника, что может оказывать существенное влияние на развитие и функциональных заболеваний кишечника, включая хронический запор. Toll-подобные рецепторы кишечной стенки активируются микробными компонентами (липополисахаридом, пептидогликаном и бактериальной нуклеиновой), которые в достаточном количестве присутствуют в кишечнике при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР). Есть два известных механизма реализации защитной функции: активация лимфоидной ткани кишечника под воздействием патогена [28] и запуск нативного иммунного ответа посредством активации ядерного фактора (NF-κB) с активацией экспрессии генов, ответственных за синтез цитокинов, хемокинов и антимикробных антител (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6), в том числе и в гепатоците [29]. В частности, экспериментально уже показана связь между бакте-

риальным эндотоксином и воспалением печеночной паренхимы, повреждением и фиброзом [30]. Залогом успешной реализации вышеописанного механизма помимо наличия синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке является нарушение целостности кишечного барьера с повышенной проницаемостью кишечной стенки для микроорганизмов и продуктов их распада [31, 32]. Избыточная проницаемость кишечной стенки, что крайне важно, была выявлена у пациентов с НАЖБП (и НАСГ как одной из форм) [31], что и создает благоприятные условия для транслокации

неполноценного и более кратковременного чувства насыщения, что может провоцировать избыточное потребление энергии человеком. Значимым компонентом в изменении моторной активности тонкой кишки при ожирении является избыточный бактериальный рост, который сопряжен с кластерными (пучковыми) сокращениями кишечника (двенадцатиперстной и тощей кишки) и проявляется коротким усилением моторной активности [8] и более свойственен пациентами с синдромом раздраженного кишечника, патофизиология которого теснее сопряжена с СИБР [37].

НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ВЛИЯНИЯ СИБР ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО: НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ БЫЛО ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИ НАСГ ПЕРСИСТИРОВАНИЕ СИБР НАОБОРОТ СПОСОБСТВУЕТ ЗАМЕДЛЕНИЮ ПЕРИСТАЛЬТИКИ ТОНКОЙ КИШКИ, ТЕМ САМЫМ БЛАГОПРИЯТСТВУЯ ПРОНИКНОВЕНИЮ ТОКСИНОВ ЧЕРЕЗ СТЕНКУ КИШКИ И РАЗВИТИЮ ЭНДОТОКСЕМИИ.

эндотоксина через кишечную стенку и дальнейшего проникновения через порталный кровоток в печень. Интересно, что не так давно получены факты и о взаимосвязи запора у больных с синдромом раздраженного кишечника с СИБРом [33]. Учитывая функциональный генез заболевания, можно предполагать наличие патогенетической взаимосвязи хронического запора с НАСГ посредством персистирования СИБР.

Отдельно стоит выделить, что ожирение сопровождается моторными нарушениями практически на всех этапах желудочно-кишечного тракта. Так, ожирение сопряжено с дисмоторными явлениями желудка, что сопровождается более быстрым его опорожнением [34] и обусловлено регуляторными нарушениями на уровне гормональной регуляции грелином, лептином, холецистокинином, глюкагоном и другими субстанциями [35]. Также при ожирении отмечено увеличение скорости транзита по проксимальному отделу тонкой кишки [36], что также возможно связано с альтерацией чувствительности кишечника к регуляторным гормонам на фоне высокожировой диеты [12]. Более быстрый транзит может быть причиной формирования

Неоднозначность влияния СИБР продемонстрирована экспериментально: на животной модели было показано, что при НАСГ персистирование СИБР наоборот способствует замедлению перистальтики тонкой кишки, тем самым благоприятствуя проникновению токсинов через стенку кишки и развитию эндотоксемии [32]. Таким образом, можно думать об одном из «кругов патогенеза» в их множестве при сочетанной патологии печени и кишечника, поскольку нормальная микрофлора кишечника достаточно чувствительна к средовым факторам, изменение моторной активности может быть пусковым фактором для развития дисбиотических процессов, каким и является СИБР.

Как мы указывали выше, довольно давно замечено, что частота запора достоверно выше у людей с ожирением, чем у лиц с нормальной массой тела [13], в том числе у детей [15, 19]. Механизмы, которые могли бы объяснить уменьшение моторики и увеличенное время толстокишечного транзита у человека, приводящее к задержке стула, в большей степени разрабатываются на животных моделях и не могут быть полностью экстраполированы на человека. Было показано, что при ожирении у мышей

в сочетании с высокожировой диетой обнаруживается уменьшение секреции серотонина, одной из функций которого является усиление перистальтики через 5-HT₄-рецепторы посредством сокращения числа энтерохромаффинных клеток в толстой кишке [38], что приводит к замедлению транзита. Также на животной модели продемонстрирован еще один возможный механизм изменения моторики подвздошной кишки при ожирении посредством уменьшения количества нейронов интрамурального сплетения и снижении продукции нейрональной NO – синтазы (I тип) [39], регуляторными

кишечной стенки с продукцией NF-κB и дальнейшим изменением моторики. Так, на опытной модели наглядно продемонстрировано, что нехватка сигналов или, что крайне значимо, их искажение, приводило к замедлению гастроинтестинального транзита, в частности, замедлению кишечного транзита [41]. Подобный механизм взаимодействия с эндотоксином при НАСГ позволял развивать синтез известных цитокинов, потенцировал ПОЛ, что в итоге усиливало воспалительную клеточную инфильтрацию и активировало процесс фиброза.

Хотя клинические исследования по

ВОЗМОЖНЫМ ИНИЦИИРУЮЩИМ МОМЕНТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АССОЦИИ ОЖИРЕНИЯ, НАЖБП И ЗАПОРОВ МОЖЕТ СЛУЖИТЬ ДЕФИЦИТ ПВ В РАЦИОНЕ, ЧТО ОТКРЫВАЕТ ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ.

пептидами для которой являются холецистокинин и пептид PYY, отвечающие за расслабление гладких мышц и дальнейшее продвижение пищевого содержимого, что, возможно, позволяет реализоваться спастическим механизмам и замедляет моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки. Однако в рандомизированном исследовании с оценкой времени толстокишечного транзита на довольно небольшой выборке детей (n = 91) с морбидными формами ожирения замедление толстокишечного транзита было выявлено только у 10,5% [15].

Вероятно, центральным связующим звеном патогенеза между ожирением, НАСГ и хроническим (функциональным) запором может являться гиперпродукция провоспалительных цитокинов, которая развивается на фоне ожирения и потенцируется дисбиотическими явлениями в кишечнике, в частности, СИБР. По мнению некоторых исследователей, именно такая гиперпродукция увеличивает риск развития функциональных желудочно-кишечных нарушений, в частности и хронического запора [14, 40]. Реализация данного механизма возможна путем взаимодействия бактериальных продуктов с Toll-подобными рецепторами

оценке кишечного транзита при ожирении ограничены, совокупный анализ имеющихся данных предполагает избыточную активность и ускоренный транзит пищевого содержимого по тонкой кишке, замедление моторной активности и замедленный транзита по толстой кишке. Механизмы, лежащие в основе изменений моторики желудочно-кишечного тракта при ожирении, сложны и включают альтерацию чувствительности к гормонам-регуляторам, изменения в рецепторном поле кишечника и непосредственное участие микрофлоры, степень которой еще необходимо определить. Возможным иницирующим моментом патогенетической ассоциации ожирения, НАЖБП и запоров может служить дефицит ПВ в рационе, что открывает перспективы фармакотерапии коморбидной патологии.

Потенциальные препараты комбинированного действия

В случае сочетания описанных выше заболеваний при лечении таких пациентов целесообразно использовать препараты, обладающие полипотентным действием с возможностью коррекции как метаболи-

ческих, дисбиотических, так и моторных нарушений с целью минимизации риска полипрагмазии. Одними из таких средств с разнонаправленным комплексным эффектом являются ПВ, способные регулировать кишечный транзит, обладающие сорбирующим и пребиотическим эффектами, что в целом способно уменьшить явления эндотоксемии и позитивно сказаться на функции печени [42]. Эпидемиологические и клинические исследования довольно давно подтверждают наличие связи между низким потреблением ПВ и хроническим запором [43], что может иметь

болические нарушения: не только нормализовать состав кишечной микрофлоры, но и корректировать (умеренно снижать) повышенный уровень глюкозы, холестерина и триглицеридов, что косвенно позволяет уменьшить выраженность стеатоза печени [5]. Ценной при сочетанной патологии является и способность ПВ увеличивать чувствительность к инсулину и снижать инсулинорезистентность [46].

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что взаимосвязь НАЖБП, НАСГ и хронического запора хоть и не является очевидной, но, тем не менее, уже подтверж-

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАЖБП, НАСГ И ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА ХОТЬ И НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ОЧЕВИДНОЙ, НО, ТЕМ НЕ МЕНЕЕ, УЖЕ ПОДТВЕРЖДЕНА МНОЖЕСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ, ЧИСЛО КОТОРЫХ С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ ТОЛЬКО РАСТЕТ.

место и при ожирении за счет преобладания в рационе калорийной пищи. Значимо, что недостаточность потребления ПВ признана существенным фактором запора и у детей [22]. Пищевые волокна, согласно рекомендациям ведущих мировых гастроэнтерологических ассоциаций, являются первой ступенью лечения хронического запора [4, 44]. Волокна за счет сорбции жидкости увеличивают объем каловых масс, уменьшают внутрипросветное давление в толстой кишке, поглощают часть солей желчных кислот, что в совокупности может приводить к уменьшению времени толстокишечного транзита [8]. Пребиотический эффект ПВ также способен влиять на pH кишечного содержимого, уменьшая его [3], и помогает поддерживать необходимое состояние гомеостаза и стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, что опосредованно дает возможность контролировать рост патогенной микрофлоры [45], являющийся значимым звеном патогенеза НАСГ и вносящий свой определенный вклад в развитие функциональной патологии кишечника.

Опытные данные свидетельствуют о возможности ПВ воздействовать и на мета-

дена множеством исследований, в том числе эпидемиологических, число которых с течением времени только растет. Ассоциация метаболических и функциональных нарушений не случайна и связана с наличием общности в их патогенезе. Одним из механизмов этой взаимосвязи полагается продукция провоспалительных цитокинов при ожирении на фоне высокого содержания жира в рационе питания, которые могут не только провоцировать развитие НАСГ, но и способствовать появлению моторных нарушений на всех уровнях желудочно-кишечного тракта, включая развитие функционального запора. Не до конца ясный, но, тем не менее, несомненный вклад в развитие обеих патологий вносят дисбиотические нарушения в кишечнике, в частности СИБР. Поскольку все больше научных фактов свидетельствуют в пользу взаимосвязи метаболических и функциональных нарушений у человека, это делает целесообразным применение препаратов с политаргетным действием, таких как псиллиум, способных воздействовать на различные звенья патогенеза мультифакториальных заболеваний, включая ожирение, НАСГ и хронический запор. Разработка и исследование поли-

таргетных препаратов, способных снижать риск развития полипрагмазии, в современных условиях является перспективным и значимым направлением дальнейших клинических исследований. ■

Литература

1. Мельниченко Г. А., Елисеева А. Ю., Маевская М. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета II типа. // РЖГГК. – 2012. – Т.21. – №2. с.45–53.
2. Маев И. В., Цуканов В. В., Лукичева Э. В. и др. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека 2011. – № 12. с. 12–15.
3. Самсонов А. А., Кучерявый Ю. А, Андреев Н. Г. Хронический запор: проблемы терапии. // Врач 2011; 4. с. 24–9.
4. Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А. Доказательная медицина и лечение хронического запора. // Врач 2012; 10. с. 42–47.
5. Parnell J. A., Raman M., Rioux K. P., et al. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of nonalcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. // Liver Int 2012; 32. p. 701–11.
6. Imes C. C., Burke L. E. The obesity epidemic: The United States as a cautionary tale for the rest of the world. // Curr Epidemiol Rep 2014; 1. 82–8.
7. World Health Organization: Fact Sheet № 311 (May 2012). www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
8. Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2015. – № 1. с. 27–36.
9. Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. // Gastroenterology. – 2011. 140. p. 124–131.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases,

- American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. // Hepatology. – 2012 Jun; 55 (6): 2005–23.*
11. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. *Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. // Dig Liver Dis 2010; 28: 155–61.*
 12. Wang X., Soltesz V., Axelson J. et al. *Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure. // Digestion 1996; 57: 67–72.*
 13. Pecora P., Suraci C., Antonelli M. et al. *Constipation and obesity: a statistical analysis. // Boll Soc Ital Biol Sper 1981; 57: 2384–8.*
 14. Pourhoseingholi M. A., Kaboli S. A., Pourhoseingholi A. et al. *Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. // J Gastrointest Liver Dis 2009; 18: 151–5.*
 15. Vd Baan-Slootweg O. H., Liem O. et al. *Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. // J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 442–5.*
 16. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. *Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011; 25 (1): 3–18.*
 17. Suares NC, Ford AC. *Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. // Am J Gastroenterol. 2011; 106: 1582–1591.*
 18. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. *Drugs and constipation in elderly in nursing homes: what is the relation? // Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 290–291.*
 19. Phatak U. P., Pashankar D. S. *Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. Int J Obes (Lond) 2014. 2014 Oct; 38 (10): 1324–7.*
 20. Song H. J. *Constipation in communitydwelling elders: prevalence and associated factors. J Wound Ostomy Continence Nurs 2012; 39 (6): 640–5.*
 21. Sileri P., Franceschilli L., Cadeddu F. et al. *Prevalence of defaecatory disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. // Gastrointest Surg 2012; 16: 62–6; discussion 66–7.*
 22. De Morais M. B., Vitolo M. R., Aguirre A. N. et al. *Intake of dietary fiber and other nutrients by children with and without functional chronic constipation. // Arq Gastroenterol 1996; 33: 93–101.*
 23. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. *Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома. // Consilium Medicum. 2014; 08: 77–82.*
 24. Гусова З. Р., Воробьев С. В., Хрипун И. А. и др. *О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом. // Фунд. исслед. 2014; 10 (6). с. 1227–1233.*
 25. Кучерявый Ю. А., Маевская Е. А., Ахтаева М. Л. и др. *Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? // Мед. совет. 2013; 3–2: 46–51.*
 26. Pasumarthy L., Srour J. *Nonalcoholic steatohepatitis: a review of the literature and updates in management // South Med. J. 2010. №103 (6). p. 547–550.*
 27. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. *Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // Science. 1993; 259: 87–91.*
 28. Vajro P., Paoletta G., Fasano A. *Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. // J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: 461–8.*
 29. Seki E., Schnabl B. *Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. // J Physiol 2012; 590: 447–58.*
 30. Shanab A. A., Scully P., Crosbie O. *Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 // Dig. Dis. Sci. 2011. №56 (5). p. 1524–1534.*
 31. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. *Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2009. №49 (6). p. 1877–1887.*
 32. Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA. *The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. // Nutrients. 2014 Dec 3; 6 (12): 5583–99.*
 33. Łokieć K., Klupińska G., Walecka- Kapica E. *Estimation of small intestinal bacterial overgrowth*

- in patients with constipation and diarrhea irritable bowel syndrome. // *Pol Merkur Lekarski* 2014; 36 (215): 307–10.
34. Little T. J., Feltrin K. L., Horowitz M. et al. A high-fat diet raises fasting plasma CCK but does not affect upper gut motility, PYY, and ghrelin, or energy intake during CCK-8 infusion in lean men. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294 (1): R45–51.
35. Brennan I. M., Seimon R. V., Luscombe-Marsh N.D. Effects of acute dietary restriction on gut motor, hormone and energy intake responses to duodenal fat in obese men. // *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 448–56.
36. Gallagher T. K., Baird A. W., Winter D. C. Constitutive basal and stimulated human small bowel contractility is enhanced in obesity. // *Ann Surg Innov Res* 2009; 3:4.
37. Madrid A. M., Ponlachik J., Quera R. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients. // *Dig Dis Sci* 2011; 56: 155–60.
38. Bertrand R. L., Senadheera S., Tanoto A. et al. Serotonin availability in rat colon is reduced during a Western diet model of obesity. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G 424–34.
39. Mizuno M. S., Crisma A. R., Borelli P., et al. Expression of the P2X (2) receptor in different classes of ileum myenteric neurons in the female obese ob/ob mouse. // *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4693–703.
40. Pais R., Ratziu V. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // *Rev. Prat.* 2012. №62 (10). p. 1416–1421.
41. Anitha M., Vijay-Kumar M., Sitaraman S. V. et al. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-Like receptor 4 signaling. // *Gastroenterology* 2012; 143: 1006–16.
42. Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии. // *Лечащий врач* 2014; 8: с. 1–7.
43. Suares N. C., Ford A. C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. // *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1582–91.
44. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner. // *Can Gastroenterol* 2011; 25 (Suppl B): 36B–40B.
45. Linetzky Waitzberg D., Alves Pereira C. et al. Microbiota benefits after inulin and partially hydrolyzed guar gum supplementation: a randomized clinical trial in constipated women. // *Nutr Hosp* 2012; 27: 123–9.
46. Papathanasopoulos A., Camilleri M. Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. // *Gastroenterology* 2010; 138: 65–72.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ АМИНОСАЛИЦИЛАТОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

В. Г. РУМЯНЦЕВ, д. м. н., профессор, ООО «Он Клиник»;
А. О. БУЕВЕРОВ, д. м. н., профессор;
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова;
П. О. БОГОМОЛОВ, к. м. н., медицинский директор
АО «Группа компаний «Медси», главный гепатолог МЗ
Московской области.

Резюме

Цель обзора – представить сравнительную характеристику разных производных 5-аминосалициловой кислоты.

Последние данные литературы

Исследования, проведенные в последние два десятилетия, коренным образом изменили представление о возможностях применения аминосалицилатов в терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Подверглись пересмотру показания к их назначению, взгляды на механизмы противовоспалительного действия, дозы и кратность приема для индукции и поддержания ремиссии язвенного колита. В настоящем обзоре литературы был сделан акцент на тех вопросах, которые чаще всего возникают в клинической практике.

Заключение

Имеющихся сегодня на фармацевтическом рынке препаратов 5-аминосалициловой кислоты достаточно для того, чтобы успешно контролировать течение язвенного колита у подавляющего большинства больных. Залогом успеха будет правильный выбор препарата и режима его применения.

Ключевые слова: аминосалицилаты, сульфасалазин, 5-аминосалициловая кислота, язвенный колит.

Краткий экскурс в историю

Сульфасалазин стал первым аминосалицилатом, который был успешно применен в лечении язвенного колита. Это произошло после того, как N. Svartz в 1942 году [84] создала и апробировала новый комби-

нированный препарат для лечения ревматоидного артрита, включавший антибиотик с направленным действием в отношении стрептококков – сульфацил-пиримидин и противовоспалительное средство – 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), соединенных азосвязью. Понадобилось еще много лет для того чтобы подтвердить и прояснить механизмы положительного ответа на сульфасалазин. Работами Azad Khan в 1977 году [4] было убедительно показано, что лечебный эффект сульфасалазина обусловлен 5-АСК, а сульфацил-пиримидин отводится скромная роль «носителя», обеспечивающего доставку

Швейцария). Следует отметить, что пентаса представляла собой микрогранулы 5-АСК, заключенные в полупроницаемую мембрану этилцеллюлозы. Это давало возможность контролируемого (времязависимого) высвобождения лекарства, начиная с двенадцатиперстной кишки и продолжающегося в пораженных участках более низко расположенного кишечника. Другая стратегия копировала структуру сульфасалазина. Для защиты от абсорбции 5-АСК включалась в лекарство-предшественник (prodrug), где ковалентно связывалась с активной молекулой-носителем. Примерами такой стра-

В ЭТОМ СТОЛЕТИИ БЫЛ СДЕЛАН НОВЫЙ ШАГ В РАЗВИТИИ АМИНОСАЛИЦИЛАТОВ. БЫЛИ СОЗДАНЫ ПРЕПАРАТЫ С ДВУХКОМПОНЕНТНЫМИ КОМПОЗИТНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ.

препарата в толстую кишку [50, 89]. Без соответствующей защиты 5-АСК полностью абсорбируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Поэтому следующим шагом было создание технологий, минимизирующих системное всасывание 5-АСК из тонкой кишки и увеличивающих высвобождение активной субстанции в зоне воспаления в толстой кишке [74, 75]. Этому условию идеально соответствовали топические формулы 5-АСК – свечи, пена или клизма [13]. Уже в марте 1984 года фирмой D-r Falk Pharma были предложены свечи, а затем и первый чистый оральный препарат 5-АСК (салофальк). Он был защищен от абсорбции pH-чувствительным акриловым покрытием (Eudragit L), замедляющим высвобождение 5-АСК до момента, когда pH в просвете достигало 7, т. е. до терминального отдела подвздошной кишки [38, 82].

Вскоре состоялся настоящий взрыв активности производителей. На фармацевтическом рынке практически одновременно появились и другие аminosалицилаты, где применена аналогичная стратегия. Это пентаса (1986 г., Ferring, Швейцария), клаверсал (1987 г., Merkle, Германия) и асакол (1988 г., Medeva Pharma Swisse,

тегии служат олсалазин/дипентум (1990 г., UCSB Pharma, Бельгия), состоящий из двух молекул 5-АСК, сцепленных азосвязью или балсалазид/колазал/колазид (1998 г., Salix Pharmaceuticals Inc., США и Armirall, Испания), где 5-АСК удерживалась азосвязью с бензойной кислотой. Подобно сульфасалазину эти соединения плохо абсорбировались в верхних отделах пищеварительного тракта и метаболизировались бактериальными редуктазами кишечной микрофлоры в толстой кишке [34, 52, 64]. За этим последовали действия, направленные на увеличение содержания в таблетках 5-АСК и их замену саше. Поскольку результаты метаанализа в то время показывали дозозависимую взаимосвязь, требовались более высокие ежедневные дозы 5-АСК, и они выросли с 250 мг АСК в таблетке до 1000–1500 мг в саше [22, 71, 90, 92]. Наконец, уже в этом столетии был сделан новый шаг в развитии аminosалицилатов. Были созданы препараты с двухкомпонентными композитными механизмами высвобождения. D-r Falk Pharma предложили в 2001 году салофальк грану-стикс. Первоначально 5-АСК высвобождалась pH-зависимой деполимеризацией акрилового покрытия и

затем уже из матричного ядра. Это должно было способствовать доставке 5-АСК в дистальные отделы кишечника. Сходный двухкомпонентный механизм высвобождения (мультиматриксная 5-АСК – ММХ) был представлен итальянской компанией Giuliani Sp A. Молекула внедрялась в липофильный матрикс, который был диспергирован в гидрофильном с тем, чтобы замедлить растворение [10, 56]. ММХ был выпущен в 2007 году Shire (Великобритания) как лиальда и мезавант в США и Европе, соответственно.

Как мы видим, арсенал аминосалици-

растворения, эффективности и безопасности [21]. Сравнительные исследования в этих условиях нельзя признать корректными. Заключение, сделанное авторами обзора, безусловно, устраивает фармацевтические компании, давая им равные стартовые возможности для рекламы своего продукта и его продаж. Однако с клинических позиций это положение выглядит не вполне убедительно. Препараты 5-АСК высвобождают разное количество действующей субстанции в тонкой и толстой кишке, и в этой связи эффективность терапии язвенного колита не может быть одинаковой.

ПРЕПАРАТЫ 5-АСК ВЫСВОБОЖДАЮТ РАЗНОЕ КОЛИЧЕСТВО ДЕЙСТВУЮЩЕЙ СУБСТАНЦИИ В ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКЕ, И В ЭТОЙ СВЯЗИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОДИНАКОВОЙ.

латов в значительной мере обогатился. К этому следует добавить и окончание сроков патентной защиты многих формул 5-АСК, а это значит рост на рынке предложений копий оригинальных препаратов [29]. Например, Lagar Pharmaceuticals Ltd., сейчас Sandoz Ltd., выпустили ипокол – копию асакола с дозой 40 мг 5-АСК с покрытием Eudagit S, но уже с иными характеристиками [28]. Разобраться в этом пациентам, да и врачам нелегко. Поэтому важным вопросом становится выбор препарата 5-АСК для лечения конкретного больного.

Как выбрать нужный препарат 5-АСК?

Согласно систематическим обзорам Cochrane 2006 и 2012 гг. [23, 24, 83], различия в эффективности оральных препаратов 5-АСК незначительны, а потому дальнейшие сравнительные исследования нецелесообразны. Отчасти это можно объяснить тем, что препараты с одним и тем же названием, изготовленные в разных странах, не идентичны друг другу. Например, описаны различия для асакола, выпускаемого в США и Европе в отношении pH, при котором высвобождается 5-АСК, общего профиля

Азо-соединения очень чувствительны к скорости продвижения кишечного содержимого в толстой кишке и сохранности бактериальной флоры. В условиях ускоренного транзита они будут малоэффективны, открывая путь для применения пентасы [17]. При использовании pH-зависимой системы эффективность будет определяться временем контакта, значениями pH и толщиной покрытия препарата. У ряда больных с тотальным колитом pH в правых отделах ободочной кишки заметно снижается [72]. Приблизительно у 24% больных язвенным колитом pH в просвете тонкой кишки не достигает 7 в течение 30 минут, и таблетки в неизменном виде появляются в стуле. Тот же метаанализ демонстрирует преимущества сульфасалазина перед препаратами чистой АСК в поддержании ремиссии язвенного колита. Помимо этого, его применению не существует альтернативы у больных с суставными поражениями, сопутствующими воспалительным заболеваниями кишечника.

Учет всех обстоятельств и своевременная замена одних аминосалицилатов на другие может изменить исход терапии. Так, при неэффективности формул с времязави-

симым покрытием успех отмечался при переходе на препараты с рН-зависимым высвобождением, создававшим более высокие концентрации 5-АСК в слизистой оболочке [20, 49]. Непременным условием лечения язвенного колита любой протяженности будет являться терапия топическими препаратами [19, 30, 51]. Местные формулы 5-АСК дают в 200 раз более высокие тканевые концентрации чем те, которых можно достичь оральным приемом. Нужно помнить, что распределение в толстой кишке различных лекарственных форм отличается. Жидкая клизма объемом

сцинтиграфия не выявили различий в транзите и высвобождении 5-АСК у здоровых волонтеров между таблетками салофалька и пеллет салофалька грану-стикс [11]. Таким образом, вторая генерация препаратов 5-АСК мало отличалась от первой по своим характеристикам.

По результатам метаанализа были вынуждены признать и тот факт, что сульфасалазин не утратил своего значения в клинической практике. Его доля в продажах в США остается 25% [38] и вряд ли снизится до тех пор, пока новые препараты 5-АСК не подтвердят большей пользы, так как их

ПОЯВЛЕНИЕ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИХ АКТИВНОЕ ПРОДВИЖЕНИЕ НА РЫНОК ИЗМЕНЯЮТ ПРЕДПОЧТЕНИЯ ПАЦИЕНТА ДАЛЕКО НЕ ВСЕГДА В ЛУЧШУЮ СТОРОНУ.

60–100 мл достигает селезеночного изгиба [12, 15, 67], клизма и пена 30–40 мл распределяется в прямой и сигмовидной кишке [9, 91], а свечи ограничиваются только прямой кишкой [93]. Часто приходится сочетать клизмы и свечи. Так как препарат из клизмы устремляется в сигмовидную и нисходящую кишку, в прямой кишке остается лишь 10% введенного количества 5-АСК [88].

Так теоретически должен осуществляться выбор препарата 5-АСК для больного, но в жизни происходит иначе. Появление новых препаратов, их активное продвижение на рынок изменяют предпочтения пациента далеко не всегда в лучшую сторону. Приведем в качестве примера асакол. Он лидировал на рынке США в 2008 году, занимая долю 52%, но в последующие годы она стала падать. В то же время продажи лиальда поднялись с 3,9% до 20%, достигнув в 2012 году суммарно с мезавантом 400 млн долларов, т. е. в 8 раз выше уровня 2007 года [8]. «Подкупали» результаты исследований, демонстрирующие доставку препарата во все отделы толстой кишки [10]. Стоимость лечения возросла, но преимущества ММХ перед асаколом оказались вымыслом [69]. Фармакологические исследования *in vivo* и

стоимость в 3–4 раза выше. Совершенно неоправданно преданы забвению топические формы 5-АСК. По данным эпидемиологических исследований, до 80% больных язвенным колитом страдают от проктита или левостороннего колита [33]. Поэтому неожиданностью является тот факт, что назначение оральных 5-АСК выросло с 1992 по 2009 годы в 6 раз, а топические препараты остались на прежнем уровне – около 10% продаж. Это тоже результат агрессивного маркетинга оральных препаратов 5-АСК, декларирующих высвобождение активной субстанции в дистальных отделах толстой кишки [77].

Механизмы действия 5-АСК и показания к применению

Точный механизм действия сульфасалазина и 5-АСК *in vivo* остается непонятным, хотя усилия по его расшифровке предпринимаются многие годы. Трудности в интерпретации связаны с комплексностью воспалительного каскада и невозможностью определить ключевые мишени в патогенезе заболевания. Постулат о том, что молекула сульфапиридина действует исключительно

как носитель, сегодня не рассматривается уже так однозначно. Фактически, в сравнительных исследованиях сульфасалазина и 5-АСК преимущества оставались за формулой, в состав которой входит сульфопиридин. Были установлены *in vitro* такие эффекты, как подавление LTB₄ [58, 78] и других эйкозаноидов [41], PAF [14], пролиферации и антителообразования В-клетками [63], снижение экспрессии IFN- γ и других провоспалительных цитокинов [44, 70, 80]. Он нейтрализует реактивные кислородные радикалы [1, 2] и влияет на активацию NF κ B [6]. Тем не менее,

87]. Однако в дальнейших исследованиях положительного эффекта не наблюдали [73, 81]. Не замечено благоприятное действие 5-АСК при микроскопическом и коллагенозном колите [65]. Отсутствовал эффект и при синдроме раздраженного кишечника, где также присутствует легкая степень воспаления и иммунная активация [5, 57]. Недавно Samsouk et al. [79] опубликовали интереснейшее исследование иммунологических эффектов 5-АСК в лечении больных с ВИЧ-инфекцией. Нарушения барьерной функции кишечника с микробной транслокацией представляют серьезную угрозу

ПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ТОЛСТОЙ КИШКЕ ПРИ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СУЩЕСТВЕННО ОТЛИЧАЕТСЯ, А 5-АСК – ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ АГЕНТ, ЭФФЕКТИВНЫЙ ТОЛЬКО ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ. ЭТО ПРЕПАРАТ ДЛЯ ОДНОЙ БОЛЕЗНИ.

подтверждения всех эффектов *in vivo* получить не удастся. Не так давно были собраны свидетельства, что противовоспалительные эффекты 5-АСК частично опосредуются PPAR- γ [16, 35]. Новые модуляторы PPAR- γ , имеющие сходство с 5-АСК, оцененные во второй фазе клинических испытаний (GED-0507-34-Levo), продемонстрировали обнадеживающие результаты [7].

Реализация противовоспалительного действия препаратов 5-АСК тем более представляет интерес, так как против ожидания они не проявляли должной эффективности в лечении других воспалительных заболеваний толстой кишки, за исключением язвенного колита.

Ранее было показано, что у больных дивертикулезом толстой кишки имеет место лимфоцитарный инфильтрат [86], периодически вызывающий активацию воспалительного каскада с развитием дивертикулита [60]. В рандомизированных исследованиях поначалу получены неплохие результаты. Препараты 5-АСК, назначенные в виде постоянного или циклического приема 10 дней в месяц, снижали вероятность симптоматического обострения дивертикулеза [85,

для этого контингента больных. Ранее было показано, что НПВП уменьшают воспаление у больных ВИЧ-инфекцией [43, 55, 68]. Этого ждали и от 5-АСК, но надежды не оправдались. Напрашивается вывод, что патогенез воспаления в слизистой толстой кишке при разных заболеваниях существенно отличается, а 5-АСК – противовоспалительный агент, эффективный только при язвенном колите. Это препарат для одной болезни.

Дозозависимый эффект аminosалицилатов

Другим важным аспектом, тесно связанным с безопасностью и эффективностью аminosалицилатов, является положение о взаимосвязи дозы и ответа. Существование такой связи установлено для сульфасалазина, применение которого ограничивается дозозависимыми побочными реакциями на сульфопиридин. Сбалансированными принято считать дозы для поддержания и индукции ремиссии 2 и 4 г в сутки [3]. Лучшая переносимость 5-АСК позволяет повысить дозу. Долго полагали, что для индукции ремиссии ее следует удерживать на уровне 4,8 г/сутки (эквивалент 12 г сульфа-

салазина). Высокую дозу 5-АСК сохраняли и в периоде ремиссии [27]. Однако сегодня это считается недостаточно обоснованным [40]. Мета-анализ Sutherland & MacDonald [82] не обнаружил тренда доза-эффект при поддержании ремиссии. В рекомендациях ЕССО озвучивается минимальная эффективная доза поддержания ремиссии – 1,2 г/сутки. Не существует свидетельств роста эффективности от повышенных доз [24, 53, 83]. В лечении распространенного активного язвенного колита легкой или умеренной тяжести рекомендуется использовать 5-АСК в дозе 2–4 г/сутки [36, 37, 62].

моче, фекалиях, тканях прямой кишки. Результаты подтверждены у 30 здоровых волонтеров, получавших 4 г пентасы однократно или 2 г дважды в сутки [32]. Оставались вопросы, связанные с эффективностью и безопасностью однократного приема. Постепенно накапливался опыт. В 2011 году Ford et al. [31] опубликовали метаанализ, сравнивавший однократный и традиционный прием 5-АСК в семи рандомизированных испытаниях, включающих 2745 больных [18, 39, 42, 45, 47, 53, 76]. Использовались асакол, ММХ, пентаса и салофальк. Длительность лечения и наблюдения была 12

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ АМИНОСАЛИЦИЛАТОВ НАБЛЮДАЕТСЯ В КОРОТКОМ ДИАПАЗОНЕ, И ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА НЕ НУЖНЫ.

Это хорошо согласуется и с эффектом топических препаратов. Увеличение ректально вводимой дозы 5-АСК до 4 г/сутки повышает концентрацию активной субстанции в слизистой оболочке [46, 59, 66], но не сопровождается клиническим эффектом. Таким образом, дозозависимый эффект аminosалицилатов наблюдается в коротком диапазоне, и высокие дозы препарата не нужны.

Однократный прием аminosалицилатов против многократного

Пионерами однократного приема суточной дозы при язвенном колите были Hussain et al. [42], опубликовавшие фармакокинетическое исследование в 2001 году, и Kane et al. [48], выполнившие пилотное исследование, сравнивающее однократное и традиционное дозирование в поддерживающей терапии язвенного колита в 2003 году. В фармакологическом исследовании 12 здоровых волонтеров получали асакол 1,2 или 2,4 г трижды в день или однократно в течение семи дней. Уровни в сыворотке пика и падения, значения под кривой были аналогичны при обоих режимах. Кроме того, были одинаковы концентрации 5-АСК в

месяцев. Частота обострений существенно не отличалась при однократном и традиционном дозировании – 31,4% против 33,0% (RR 0,94; 95% CI 0,82–1,08). Не было существенных различий и в количестве побочных явлений – 50% против 46,2% (RR 1,08; 95% CI 0,97–1,20).

Позднее однократный прием 5-АСК был оценен в индукции ремиссии язвенного колита. Три исследования суммированы в метаанализе Feagan & MacDonald [25]. Исследование Lichtenstein et al. [61] сравнивало ММХ 2,4 г дважды с 4,8 г однократно и плацебо в течение восьми недель у больных язвенным колитом легкой и средней тяжести. Клиническая ремиссия достигнута у 34,1%, 29,2% и 12,9%, соответственно ($p < 0,01$). Kamm et al. [46] провели исследование в 2003 году. Больные язвенным колитом легкого и среднетяжелого течения получали ММХ 2,4 г дважды или 4,8 г однократно, асакол 0,8 г трижды или плацебо восемь недель. Клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 40,5%, 41,2%, 32,6% против 22,1% на плацебо. Не отмечено взаимосвязи между дозой – ответом и параметрами безопасности ММХ. В исследовании Kruijs et al. [54] 380 больных

язвенным колитом были рандомизированы на лечение салофальком в гранулах 3 г однократно или 1 г трижды в день. Клиническая ремиссия достигнута у 79,1% и 75,7%, соответственно, эндоскопическая – у 71% и 70%. Наконец, в исследовании Flourie et al. [26] были проанализированы 206 больных, получавших пентасу 4 г однократно и 2 г дважды. Клинико-эндоскопическая ремиссия была у 52,1% и 41,8%. Из этого можно сделать вывод об эффективности и безопасности однократного приема суточной дозы 5-АСК. Это подтверждено для ММХ, салофалька и пентасы, но может быть экстраполировано на другие препараты 5-АСК. Однократный прием улучшает приверженность к лечению. Этот опыт заслуживает внимания.

В России сегодня представлены не все представители аminosалицилатов: салофальк в виде оральной и топической формул, мезавант, пентаса. В 2015 году начались поставки препарата асакол швейцарской компании «Тиллоттс АГ», хорошо известный в Европе и США, но только начинающий завоевывать российский фармацевтический рынок. К сожалению, по каким-то причинам прекращена поставка сульфасалазина. Тем не менее, и этого достаточно для того, чтобы успешно контролировать течение язвенного колита у подавляющего большинства больных. Залогом успеха будет правильный выбор препарата и режима его применения. ■

Литература

1. Ahnfelt-Ronne I., Nielsen O., Christensen A. et al. Clinical evidence supporting the scavenging mechanism of 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 1990; 98: 1162–1169.
2. Aruoma O., Wasil M., Halliwell B. et al. The scavenging of oxidants by sulfasalazine and its metabolites. *Biochem Pharm* 1987; 36: 2467–2472.
3. Azad Khan A. K., Howes D. T., Piris J., Truelove S. C. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21 (3): 232–240.
4. Azad Khan A. K., Piris J., Truelove S. C. An experimental to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2: 892–895.
5. Barbara G., Cremon C., Annese V. Et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut*, 2014; Dec 22.
6. Barnes P., Karin M. Nuclear factor (NF)- κ B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066–1071.
7. Bertin S., Dubuquoy L., Colombel J. F., Desreumaux P. PPAR- γ in ulcerative colitis: a novel target for intervention. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1501–1507.
8. Bohm S.K., Kruis W. Long-term efficacy and safety of once-daily mesalazine granules for the treatment of active ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 369–383.
9. Brown J., Haines S., Wilding I.R. Colonic spread of three rectally administered mesalazine (Pentasa) dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 685–691.
10. Brunner M., Assandri R., Kletter K. et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 395–402.
11. Brunner M., Greinwald R., Kletter K. et al. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from ^{153}Sm -labelled mesalazine pellet vs tablets in male healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1163–1169.
12. Campieri M., Corbelli C., Gionchetti P. et al.

- Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enemas in patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci* 1992; 37: 1890–1897.
13. Campieri M., Lanfranchi G.A., Bazzocchi G. *Et al.* Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 1981; 2 (8241): 270–271.
 14. Capasso F., Bennett I.T.A. Release of platelet-activating factor (PAF) from human colon mucosa and its inhibition by 5-aminosalicylic acid. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17: 351–353.
 15. Chapman N. J., Brawn M. L., Phillips S. F. *et al.* Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 245–248.
 16. Desreumaux P. Understanding the mechanism of 5-ASA in treating colonic inflammation. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 4: 319–320.
 17. De Vos M., Verdievel H., Achoonjns R. *et al.* Concentration of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations. *Gut* 1992; 33: 1338–1342.
 18. Dignass A. U., Bokemeyer B., Adamek H. *et al.* Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 762–769.
 19. Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A. *et al* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
 20. D’Inca R., Paccagnella M., Cardin R. *et al.* 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (34): 5665–5670.
 21. Farrell R. J., Peppercorn M. A. Equimolar doses of balsalazide and mesalamine: are we comparing apples and oranges? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1283–1285.
 22. Farup P. G., Hinterleitner T. A., Lukas M. *et al.* Mesalazine 4g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 237–242.
 23. Feagan B. G., Mac Donald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000543.
 24. Feagan B. G., MacDonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000544.
 25. Feagan B. G., MacDonald J. K. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1785–1794.
 26. Flourie B., Hagege H., Tucat G *et al.* Randomised clinical trial: once- vs twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 767–775.
 27. Fockons P., Mulder C. J., Tytgat G. N. *et al.* Comparison of the efficacy and safety of 1,5 g compared with 3,0 g oral slow-release mesalazine (pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa study group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(11): 1025–1030.
 28. Forbes A., Al-Damluji A., Ashworth S. *et al.* Multicentre randomized-controlled clinical trial of Ipcol, a new enteric-coated form of mesalazine, in comparison with Asacol in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1099–1104.
 29. Forbes A., Cartwright A., Marchant S., McIntyre P., Newton M. Review article: Oral, modified-release mesalazine formulations – proprietary versus generic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1207–1214.
 30. Ford A. C., Khan K. J., Achkar J. P. *et al.* Efficacy of oral vs topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167–176.
 31. Ford A. C., Khan K. J., Sandborn W. J. *et al.* Once daily dosing vs conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2070–2077.
 32. Gandia P., Idier I., Houin G. Is once-daily mesalazine equivalent to the currently used twice-daily regimen? A study performed in 30 healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 334–342.

33. Ghosh S., Ahand A., Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ* 2000; 320: 1119–1123.
34. Gionchetti P., Campieri M., Venturi A. et al. Systemic availability of 5-aminosalicylic acid: comparison of delayed release and an azo-bond preparation. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 601–605.
35. Ham M., Moss A. C. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 113–123.
36. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Kornbluth A. et al. Delayed-release oral mesalamine at 4,8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478–2485.
37. Hanauer S., Schwartz J., Robinson M. et al. Mesalamine capsules for the treatment of active ulcerative colitis: results of controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1188–1197.
38. Harris M. S., Lichtenstein G. R. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 996–1009.
39. Hawthorne A. B., Stenson R., Gillespie D. et al. One-year investigator-blind randomized multicenter trial comparing Asacol 2,4 g once daily with 800 mg three times daily for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1885–1893.
40. Hayllar J., Bjarnason I. Sulphasalazine in ulcerative colitis: in memoriam? *Gut* 1991; 32: 462–463.
41. Horn H., Prelik G., Stange E. et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by olsalazine and other aminosalicylates in leukocytes. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 867–879.
42. Hussain F. N., Ajjan R. A., Kapur K. et al. Once versus divided daily dosing with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 53–62.
43. Johansson C. C., Bryn T., Aandahl E. M. et al. Treatment with type-2 selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors improves T-cell proliferation in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 951–952.
44. Kaiser G., Yan F., Polk D. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor- κ B activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology* 1999; 116: 602–609.
45. Kamm M. A., Lichtenstein G. R., Sandborn W. J. et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57: 893–902.
46. Kamm M. A., Sandborn W. J., Gassull M. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66–75.
47. Kane S., Holderman W., Jacques P., Miodel T. Once daily versus conventional dosing of pH-dependent mesalamine long-term to maintain quiescent ulcerative colitis: Preliminary results from a randomized trial. *Patient Prefer Adherence. PBC* 2008; 2: 253–258.
48. Kane S., Huo D., Magnanti K. A pilot feasibility study on once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 170–173.
49. Kawashima K., Ishihara S., Yuki T. et al. Therapeutic efficacy of pH-dependent release formulation of mesalazine on active ulcerative colitis resistant to time-dependent release formulation: analysis of fecal calprotectin concentration. *Biomed Res Int*, published online 2014, Nov 18.
50. Klotz U., Maier K., Fischer C. et al. Therapeutic efficacy of sulphasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl Med J* 1980; 303: 1499–1502.
51. Kornbluth A., Sachar D.V. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501–523
52. Kruis W., Judmaier G., Kayassch L. et al. Double-blind dose-finding study of olsalazine versus sulphasalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 391–396.
53. Kruis W., Jonaitis L., Pokrotnieks J. et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 313–322.

54. Kruis W., Kiudelis G., Racz I. et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58; 233–240.
55. Kyale D., Ormaasen V., Kran A.M. et al. Immune modulatory effects of cyclooxygenase type 2 inhibitors in HIV patients on combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2006; 20: 813–820.
56. Lacatos P. L. Use of new once-daily 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis: is there anything new under the sun? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1799–1804.
57. Lam C., Tan W., Leighton M. et al. A mechanistic multicentre, parallel group, randomized placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhea (IBS-D). *Gut* 2015; Mar 12.
58. Lauritsen K., Laursen L., Buckhave K., Hurst S. Effects of topical 5-aminosalicylic acid on prostaglandin E2 and leukotriene B4 levels determined by equilibrium in vivo dialysis of rectum in relapsing ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1986; 91 (4): 837–844.
59. Lemann M., Galian A., Rutgeerts P. et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 557–562.
60. Lenza C., Das K. Mesalamine in the treatment of diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (Suppl. 1): S53–S61.
61. Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderate active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 95–102.
62. Lichtenstein G. R., Ramsey D., Rubin D. T. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4,8 g/day vs 2,4 g/day in endoscopic mucosal healing – ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 672–678.
63. MacDermott R. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3343–3345.
64. McIntyre P., Rodrigues C. A., Lennard-Jones J. E. et al. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis: a double comparison with sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2: 237–243.
65. Miehlke S., Madisch A., Kupcinskis L. Et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146 (5): 1222–123.
66. Nagamma M., Iwao Y., Ogata H. et al. Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 221–225.
67. Nymann-Pantelidis M., Nilsson A., Wagner Z.G. Borga O. Pharmacokinetics and retrograde colonic spread of budesonide enemas in patients with distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 617–622.
68. Pettersen F. O., Torheim E. A., Dahm A. E. et al. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection: downregulated immune activation and improved T cell-dependent vaccine responses. *J Virol* 2011; 85: 6557–6566.
69. Prantera C., Kohn A., Campieri M. et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 908–918.
70. Rachmilewitz D., Karmeli F., Schwartz L. et al. Effect of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation. *Gut* 1992; 33: 929–932.
71. Raedler A., Behrens C., Bias P. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) micropellets show similar efficacy and tolerability to mesalazine tablets in patients with ulcerative colitis – results from a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1353–1363.
72. Raimundo A. N., Evans D. F., Rogers J. et al. Intestinal pH in ulcerative colitis: acute (untreated) and in remission on 5-aminosalicylic acid (5-ASA). *Gut* 1992; 33 (1): S63.
73. Raskin J. B., Kamm M. A., Jamal M. M. et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology* 2014; 147 (4): 793–802.

74. Sandborn W. J. Oral 5-ASA therapy in ulcerative colitis: what are the implications of the new formulations? *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 338–344.
75. Sandborn W. J., Hanauer S. B. Systematic review; the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 29–42.
76. Sandborn W. J., Korzenik J., Lashner B. et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1286–1296.
77. Seibold F., Fournier N., Beglinger C. et al. Swiss IBD cohort study group. Topical therapy is underused in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 56–63.
78. Sharon P., Ligumsky M., Rachmiewitz D. et al. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. *Gastroenterology* 1978; 75: 638–640.
79. Somsouk M., Dunham R. M., Cohen M. et al. The immunologic effects of mesalamine in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery: a randomized crossover trial. *PLoS One* 2014; 9 (12).
80. Stevens C., Lipman M., Fabry S. et al. 5-aminosalicylic acid abrogates T cell proliferation by blocking interleukin-2 production in peripheral blood mononuclear cells. *J Pharm Exp Ther* 1994; 272 (1): 399–403.
81. Stollman N., Magowan S., Shanahan F., Quigley E. Efficacy of delayed-release mesalamine in the prevention of GI symptoms following acute diverticulitis: results of the DIVA trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: S139.
82. Sutherland L., MacDonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000543
83. Sutherland L., MacDonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000544.
84. Svartz N. Salazopyrin, a new sulpanilamide preparation: A. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulpanilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110: 557–590.
85. Trepsi E., Colla C., Panizza P. et al. Therapeutic and prophylactic role of mesalazine (5-ASA) in symptomatic diverticular disease of the large intestine. 4 year follow-up results. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1999; 45: 245–252.
86. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., et al. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 699–703.
87. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G., Elisei W. Continuous versus cyclic mesalazine therapy for patients affected by recurrent symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 671–674.
88. Van Bodegraven A. A., Boer R. O., Lourens J. et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 327–332.
89. Van Hees P. A., Bakker J. H., van Tongeren J. H. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Gut* 1980; 21: 632–635.
90. Wilding I. R., Behrens C., Tardif S. J. et al. Combined scintigraphic and pharmacokinetic investigation of enteric-coated mesalazine micropellets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1153–1162.
91. Wilding I. R., Kenyan C. J., Chauhan S. et al. Colonic spreading of a non-chloro fluorocarbon mesalazine rectal foam enema in patients with quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 161–166.
92. Wilding I. R., Kenyan C. J., Hooper G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 163–169.
93. Williams C. N., Haber G., Aquino J. A. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using ^{99m}Tc – labelled 5-ASA suppositories. *Dis Sci* 1987; 32: 71–75.



НАКФФ

НАЦИОНАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
И ФАРМАЦИИ



Качество лабораторной диагностики
соответствует международному стандарту
DIN EN ISO 15189:2014

Молекулярно-генетические исследования

- технология пиросеквенирования
- более 25 профилей и 60 панелей, включая:
«КОЛО-скрин», «ФАРМА-скрин-2б», «ФАРМА-скрин-2а»
- оценка наследственной предрасположенности к ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, бронхиальной астме, сахарному диабету, онкозаболеваниям и пр.
- прогноз развития осложнений и эффективности применения лекарств
- консультативная поддержка врача-генетика

Россия, 115088, Москва, ул. Угрешская, д.2, стр. 8

тел.: +7(495) 933-95-95, +7(495) 967-99-67

www.nacpp.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

А. В. ЧЖАО, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе;

С. А. БУГАЕВ, к. м. н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии;

Р. З. ИКРАМОВ, д. м. н., главный научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы;

Ю. А. КОВАЛЕНКО, к. м. н., старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы;

Ю. О. ЖАРИКОВ, аспирант отделения хирургии печени и поджелудочной железы.

ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского».

Реферат

В настоящей статье представлена актуальность и краткое понимание основных молекулярно-генетических факторов, ответственных за клеточную пролиферацию и механизмы развития внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. Освещены современные вопросы диагностики и лечения этого заболевания.

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) развивается из холангиоцитов, выстилающих желчные протоки [3, 27]. ХЦР является второй по распространенности первичной злокачественной опухолью печени после гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [2, 15, 25, 29]. В зависимости от локализации опухолевого поражения ХЦР классифицируется как внутрипеченочный

и внепеченочный, в последнем выделяют опухоли проксимальных желчных протоков (воротная, или опухоль Клатскина) и дистальных желчных протоков [3].

Заболеваемость внутрипеченочным ХЦР составляет 0,85 на 100 тысяч. Заболевание в большинстве случаев возникает после 50 лет, мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины. Факторами риска могут быть первичный склерозирующий холангит, кисты холедоха, паразитарные инфекции (*Opisthorchis viverrini* or *sinensis*), воспалительные заболевания кишечника, гепатотоксические препараты и токсины, билиарные циррозы, холелитиаз, аденома и папилломатоз желчных протоков, алкогольная болезнь печени, сахарный диабет, тиреотоксикоз, хронический панкреатит, ожирение, неалкогольные заболевания печени, гепатиты В и С, курение [17, 19, 21, 23].

В патогенезе нарушения клеточной пролиферации при ХЦР играют роль следующие молекулярные факторы: рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor (EGFR)), RAS/митоген-активированная протеинкиназа (RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK)), интерлейкин-6 (IL-6) и рекомбинантный белок человека met proto-oncogene (hepatocyte growth factor receptor, MET).

В процессе развития ХЦР важную роль играют генетические механизмы, вызывающие безграничную репликационную активность (активация теломеразы обратной транскриптазы (telomerase reverse transcriptase (TERT)), уклонение от апоптоза (циклооксигеназа-2 (COX-2), белки BCL-2), неоангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и ангиопоэтин-2), инвазию и метастазирование (гиперэкспрессия матричных металлопротеиназ и подавление белка E-cadherin) [23].

По макроскопическим характеристикам различают узловую, перипротоковую инфильтративную, внутриспротоковую и смешанную узловую с перипротоковой инфильтрацией формы (рис. 1). Узловая форма характеризуется образованием узла, хорошо отграниченного от окружающей паренхимы, чаще всего при этой форме ХЦР возникают внутриспротоковые метастазы.

Перипротоковая инфильтративная ХЦК растет в паренхиме печени по ходу портальных триад, часто метастазирует в лимфатические узлы ворот печени. Внутриспротоковая инфильтративная форма имеет хороший прогноз, однако встречается редко. Узловую с перипротоковой инфильтрацией (смешанный тип роста) относят к агрессивным формам ХЦК, сопровождающимся низкой продолжительностью жизни, эта форма редко встречается в Европе [29].

Клиника

Специфических симптомов при внутриспротоковой холангиокарциноме нет. В большинстве случаев клинические проявления отмечаются при запущенных

стадиях опухоли, когда в процесс вовлекаются желчные протоки, при этом появляются боли в правом подреберье, кожный зуд, желтуха, а также общая симптоматика (общая слабость, снижение веса, ухудшение аппетита) [29].

Диагностика

К симптомам внутриспротоковой ХЦР, выявляемым при КТ и УЗИ, можно отнести расширение периферических желчных протоков, а также слабое накопление стромой опухоли контрастного препарата в отсроченную фазу. Специфических серологических маркеров ХЦР в настоящее время не существует.

Диагноз устанавливается на основании исключения ГЦР и метастатических опухолей (анамнез, данные лучевых методов обследования). В серологической диагностике на вероятный диагноз ХЦР указывает повышение СЕА и СА 19-9. Окончательной является гистологическая диагностика, как правило, с применением иммуногистохимии (ИГХ).

Основная панель ИГХ-маркеров включает CK7, CK20, CDX-2, TTF-1, ER, PR, BRST-2 и PSA, которая позволяет исключить метастазы первичного рака толстой кишки, легких, молочных желез и простаты. Внутриспротоковый ХЦР проявляет наиболее сильное окрашивание на CK7 и CK19, отрицателен или слабо положителен на CK20 и практически всегда отрицателен на другие маркеры [20].

Определение уровня СА 19-9 может помочь в диагностике ХЦР, однако чувствительность и специфичность метода составляют 62% и 63%, соответственно. Повышенный уровень СА 19-9 также выявляется у пациентов с доброкачественными заболеваниями, такими как бактериальный холангит или холедохолитиаз. Тем не менее, очень высокие уровни СА 19-9 (более 1000 Ед/мл) в ряде исследований связаны с метастазами ХЦР. Таким образом, этот анализ может быть использован при определении стадии заболевания [19].

Лечение

Лечебная тактика зависит от стадии заболевания по TNM. Стадирование ХЦР основано на таких прогностических характеристиках, как количество узлов, наличие сосудистой инвазии, прорастание опухоли за пределы печени и вовлечение желчных протоков NCCN Guidelines (Version 2. 2016) (табл. 1–5).

Оперативное лечение

Стандарты ведения пациентов с внутрипеченочным ХЦР со степенью доказательности 2A также отражены в NCCN Guidelines (Version 2. 2016). Резекция печени показана при резектабельных формах [5, 9]. При малом объеме остатка печени или ее функциональной недостаточности проводится портоэмболизация [18, 28].

Обширные резекции печени желательно выполнять при снижении уровня билирубина ниже 34 мкмоль/л ($< 2 \text{ mg/dL}$), в связи с этим при желтухе выше 34 мкмоль/л необходима ЧЧХС.

Портоэмболизация показана при объеме расчетного остатка печени менее 40% от объема функционирующей паренхимы печени.

Таблица 1. Количество узлов (T)

Tx	Первичная опухоль не поддается оценке
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Рак in situ (внутрипротоковая опухоль)
T1	Единичная опухоль без сосудистой инвазии
T2a	Единичная опухоль с сосудистой инвазией
T2b	Множественные узлы без или с наличием сосудистой инвазии
T3	Опухоль прорастает в прилегающие внепеченочные структуры или капсулу печени
T4	Опухоль с перипротоковой инвазией

Для больных с дисфункцией печени портоэмболизация показана при объеме менее 60% от общего объема печени. У больных с желтухой портоэмболизация целесообразна при снижении уровня билирубина ниже 85 мкмоль/л ($< 5 \text{ mg/dL}$).

Резекция выполняется после снижения уровня билирубина ниже 34 мкмоль/л [10, 11, 14].

Лимфодиссекция

Существуют работы, указывающие на отсутствие влияния лимфодиссекции на выживаемость [22]. При множественных метастазах в лимфоузлы выполнение обширной резекции представляется малообоснованным в виду плохих отдаленных результатов.

В этой ситуации при опухолях, выходящих на поверхность печени можно рассматривать вопрос о криодеструкции. При легко удаляемых лимфатических узлах возможно выполнение циторедуктивной резекции печени с лимфаденэктомией в объеме D2 [8].

Таблица 2. Региональные лимфатические узлы (N)

Nx	Региональные лимфатические узлы не поддаются оценке
N0	Нет метастазов в региональные лимфатические узлы
N1	Имеются метастазы в региональные лимфатические узлы

Таблица 3. Отдаленные метастазы (M)

M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Таблица 5. Степень дифференцировки (G)

G1	Высоко дифференцированная
G2	Средняя степень дифференцировки
G3	Низкая степень дифференцировки
G4	Недифференцированная

Наблюдение

Пациентам, перенесшим резекцию печени в объеме R0 (чистый край резекции и отсутствие метастазов в региональные лимфоузлы), выполняются контрольные исследования каждые шесть месяцев в течение трех лет для выявления рецидива. Возможно также включение данных пациентов в клинические исследования по адьювантной химиотерапии [16]. Если резекция выполнена в объеме R1 или R2, а также оставлены пораженные лимфатические узлы, показана системная химиотерапия (5-фторурацил или гемацитабин).

Локорегиональная терапия

В настоящее время не существует достаточного международного опыта, который бы позволил дать взвешенную оценку эффективности локорегиональной терапии: абляционных технологий, трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) или трансартериальной радиоэмболизации, тем не менее, эти методики используются для лечения больных внутрипеченочным ХЦР [1, 4]. Солитарные очаги небольших размеров редко встречаются среди больных с внутрипеченочным ХЦР, тем не менее, выполнение РЧА показано, если может быть достигнута полная деструкция (как правило, при очагах < 3 см) в отсутствии диссеминации опухоли [6, 7]. РЧА также может обсуж-

даться у больных с рецидивом заболевания или резидуальными опухолями с четырехлетней выживаемостью, достигающей 21% [13]. Локальный контроль нерезектабельной опухоли может быть достигнут посредством ТАХЭ у 76% больных, результаты которой могут быть улучшены посредством системной химиотерапии (12). В последние годы появились сообщения об использовании криоабляции при нерезектабельных ХЦР [29].

Системная химиотерапия

Для пациентов с местно распространенным нерезектабельным ХЦР или при наличии отдаленных метастазов показана системная химиотерапия гемацитабином (ГЦ) + цисплатин (ЦП) в качестве первой линии. Лучшие результаты терапии ГЦ + ЦП были продемонстрированы по сравнению с лечением только ГЦ, а также 5-фторурацилом по сравнению с только симптоматической терапией [24, 26].

Ведение пациента после выписки из стационара

Диспансерное наблюдение после радикальной операции заключается в УЗИ брюшной полости каждые три месяца после операции, СКТ или МРТ один раз в шесть месяцев первые три года. При III и IV стадиях заболевания обязательна адьювантная химиотерапия.

Прогноз

Пятилетняя продолжительность жизни после R0 резекций варьирует от 20 до 40%, при нерезектабельных ХЦР — не превышает одного года.

Резюме

К настоящему времени проведено большое число исследований в различных направлениях, касающихся изучения этиологии и патогенеза центрального холанги-

Таблица 4. Распределение ХЦР по стадиям

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T4 Любое T	N0 N1	M0 M0
IVB	Любое T	Любое N	M1

оцеллюлярного рака, факторов прогноза, а также комбинированной терапии, однако до сих пор не получено удовлетворительных отдаленных результатов. Ранняя диагностика опухоли в группах высокого риска, своевременное хирургическое лечение с последующей адьювантной терапией, появление эффективных таргетных препаратов, а также индивидуальные протоколы ведения пациентов с ХЦР позволяют улучшить результаты лечения. ■

Литература

1. Ahmadzadehfar H., Biersack H. J., Ezziddin S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. // *Semin. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 40. p. 105–121.
2. Ariizumi Sh., Kotera Yo., Katagiri S., Nakano M., et al. Long-term Survival of Patients with Cholangiolocellular Carcinoma After Curative Hepatectomy. *Annals of Surgical Oncology*, 2014; 21. p. 451–458.
3. Blechacz B., Komuta M., Roskams T., Gores G.J. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2011; 8 (9). p. 512–522.
4. Burger I., Hong K., Schulick R., et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. // *J Vasc Interv Radiol.* – 2005. – Vol. 16. № 3. p. 353–61.
5. Carpizo, D. R. & D’Angelica, M. Management and extent of resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2009. – Vol. 18. p. 289–305.
6. Carrafiello G., Laganà D., Cotta E., et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2010. – Vol. 33. № 4. p. 835–839.
7. Chiou Y.Y., Hwang J.I., Chou Y.H., et al. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma. // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2005. – Vol. 21. № 7. p. 304–309.
8. Chzhao A.V., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Vetsheva N.N., Shurakova A.B., Bugaev S.A., Kungurtsev C.V. Cryoablation in patients with unresectable liver and pancreatic tumors. *Abstracts of the World Congress of the IHPB. Seul. Korea. 22-27 march 2014. PPL p. 24–074.*
9. Giuliante, F. et al. Liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. // *Tumori.* – 2005. – Vol. 91. p. 487–492.
10. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 237: 686–691; discussion 691–693.

11. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 1999; 29. p. 1099–1105.
12. Kiefer M. V., Albert M., McNally M., et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. № 7. p. 1498–1505.
13. Kim J. H., Won H. J., Shin Y. M., et al. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. // *Eur J Radiol*. – 2011. – Vol. 80. № 3. p. 221–225.
14. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, Harihara Y, Takayama T. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26. p. 1176–1181.
15. Mavros M. N., Economopoulos K. P., Alexiou V. G., Pawlik T. M. Treatment and Prognosis for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2014; 149 (6). p. 565–574.
16. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. // *Ann Surg Oncol*. – 2011. – Vol. 18. № 3. p. 651–658.
17. Patel T. New insights into the molecular pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma, *Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 49, № 2. p. 165–172.
18. Poultsides G. A., Zhu A. X., Choti M. A., Pawlik T. M. Intrahepatic cholangiocarcinoma. // *Surg. Clin. North Am*. – Vol. 90. p. 817–837.
19. Rizvi S., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013; 145 (6). p. 1215–1229.
20. Rullier A., Le Bail B., Fawaz R., et al. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. // *Am J Surg Pathol*. – 2000. – Vol. 24. № 6. p. 870–876.
21. Shaib Y., El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Seminars in Liver Disease*. 2004; 24. p. 115–125.
22. Shimada M, Yamashita Y, Aishima S, Shirabe K, Takenaka K, Sugimachi K. Value of lymph node dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2001; 88: p. 1463–1466.
23. Sia D., Tovar V., Moeini A., Llovet J.M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene*, 2013; 32 (41). p. 4861–70.
24. Valle J., Wasan H., Palmer D. H., et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362. № 14. p. 1273–1281.
25. Vilana R., Forner A., Bianchi L., García-Criado A., et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology*. 2010 Jun; 51(6). p. 2020–29.
26. Weigt J, Malfertheiner P. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – Vol. 4. № 4. p. 395–397.
27. Witjes C. D., Karim-Kos H. E., Visser O., de Vries E., et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a low endemic area: rising incidence and improved survival. *HPB (Oxford)*. 2012; 14 (11). p. 777–781.
28. Yokoyama, Y. et al. Value of indocyanine green clearance of the future liver remnant in predicting outcome after resection for biliary cancer. // *Br. J. Surg*. – 2010. – Vol. 97. p. 1260–1268.
29. Чжао А. В., Кармазановский Г. Г., Икрамов Р. З. Злокачественные поражения желчных протоков. // *Абдоминальная хирургия: Национальное руководство: краткое издание под ред. И. И. Затевахиной, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкина*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Глава 35. с. 590–601.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

Я. Г. МОЙСЮК, *д. м. н., профессор, МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;*
Ю. О. МАЛИНОВСКАЯ, *МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского;*
П. О. БОГОМОЛОВ, *к. м. н., медицинский директор*
АО «Группа компаний «Медси», главный гепатолог МЗ
Московской области.

Трансплантация печени (ТП) является наиболее эффективным и единственным радикальным в отношении длительного выживания больных методом лечения хронических болезней печени в терминальной стадии, острой печеночной недостаточности фульминантного течения и некоторых злокачественных опухолей печени. Увеличивающееся с каждым годом количество выполняемых операций (ежегодно до 30 тысяч во всем мире) служит свидетельством признания ТП методом выбора. Когда-то отнесенная по праву к категории самых сложных трансплантационных хирургических вмешательств, за последние два десятилетия эта операция стала рутинной процедурой во многих центрах мира, в том числе и в России [1]. Ее высокая эффективность демонстрируется показателями

годовой выживаемости реципиентов — 88%, а пятилетней — 75% [2]. Результаты разнятся в зависимости от нозологической формы заболевания, послужившей показанием к трансплантации, и тяжести исходного состояния больного: при нехолестатических циррозах печени (вирусный, алкогольный) однолетняя выживаемость составляет 86,6%, пятилетняя — 71,4%; при холестатических циррозах — 90,8% и 81,2%; при билиарной атрезии у детей — 90,9% и 82,9%; при фульминантной печеночной недостаточности — 79,9% и 68,9%; при врожденных нарушениях метаболизма — 90% и 79,5%, соответственно. При злокачественных опухолях печени пятилетняя выживаемость больных составляет 50–70% в зависимости от характера опухоли и стадии заболевания.

Потребность в трансплантации печени возникает ежегодно не менее чем у 20–40

человек на один миллион населения. При сохраняющейся тенденции к ежегодному медленному росту количества трансплантаций печени в России с использованием ресурсов как прижизненного, так и посмертного донорства, в 2015 году силами 17 центров было выполнено 325 трансплантаций (2,2 на один млн населения) [3].

Возрастающий дефицит донорских органов привел к успешному клиническому внедрению альтернативных стандартной ТП технологий: сплит-трансплантации, трансплантации фрагментов печени от живого донора [4], использование органов от субоптимальных посмертных доноров [5].

Показания к ТП

- **Фульминантная печеночная недостаточность.** Ее причиной у 30–80% больных служат вирусные гепатиты, 30–50% — химические реагенты и лекарства, 5% — яды, 5% — ишемия и гипоксия печени, 5–10% — метаболические нарушения. Летальность при фульминантной печеночной недостаточности достигает 50–90%. Трансплантация печени должна быть выполнена в течение 2–3 дней до развития необратимых неврологических нарушений (смерть мозга).
- **Нехолестатические циррозы печени.** Трансплантацию печени у взрослых пациентов проводят по поводу алкогольного цирроза печени в 21,6% случаев, цирроза печени в исходе гепатита С (НСV) — 19,5%, гепатита В (НВV) — 6,1%, криптогенного цирроза печени — 12%, аутоиммунного гепатита (АИГ) — 5%.
- **Холестатические циррозы печени.** Трансплантацию печени у взрослых пациентов проводят по поводу первичного билиарного цирроза (ПБЦ) в 10,9% случаев, первичного склерозирующего холангита (ПСХ) — 9,9%. Трансплантацию печени у детей выполняют по поводу врожденной билиарной атрезии в 55% случаев.

- **Врожденные дефекты метаболизма печени:** недостаточность α 1-анти-трипсина, болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз, тирозинемия, первичная гипероксалурия, гликогенозы I и II типа, семейная гиперхолестеринемия.
- **Злокачественные опухоли печени:** гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), холангиоцеллюлярный рак (редко), гепатобластома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома. Лучшие отдаленные результаты отмечены при фиброламельлярном варианте ГЦК, гепатобластоме, а также метастазах нейроэндокринных опухолей.

Трансплантация по поводу ГЦК обычно ограничивается так называемыми Миланскими критериями (один опухолевый узел не более 5 см в диаметре или 2–3 узла, каждый из которых не более 3 см в диаметре, отсутствие признаков сосудистой инвазии и отдаленных метастазов) [6]. Соблюдение этих критериев позволяет рассчитывать на удовлетворительные отдаленные результаты — 50–70% пятилетнюю выживаемость, менее 10–20% рецидивов. Для уменьшения размеров опухоли (down staging) до операции могут применяться трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция или алкоголизация опухоли [7–9].

Заболевания, служащие редкими показаниями для трансплантации печени: кистозный фиброз печени (муковисцидоз); болезнь/синдром Бадда-Киари, неалкогольный стеатогепатит; неонатальный гепатит; семейный холестаз, или болезнь Байлера; болезнь Аладжила; болезнь Кароли у детей; поликистоз печени; семейная амилоидная полинейропатия (TTR-амилоидоз), альвеококкоз.

Противопоказания к ТП

Абсолютные:

- развернутая стадия ВИЧ-инфекции;
- внепеченочное распространение злокачественных опухолей;
- активная внепеченочная инфекция;

- тяжелое сердечно-легочное заболевание;
- активный алкоголизм;
- психическое заболевание;
- возраст более 70 лет;
- метастатическое поражение печени.

Относительные:

- высокий кардиологический или анестезиологический риск;
- тромбоз системы воротной вены;
- ранее перенесенные вмешательства на печени;
- возраст более 65 лет;
- некомплаентность больного.

зирует трехмесячную выживаемость от 100% до 7%, соответственно. Повторные эпизоды кровотечения из варикозных вен пищевода, декомпенсация энцефалопатии, диуретикорезистентный асцит и спонтанный бактериальный перитонит, прогрессирующий гепаторенальный синдром, ГЦК требуют ускорения проведения операции. Больным циррозом печени с MELD менее 15 трансплантация печени не рекомендуется и постановка в лист ожидания может быть отложена. При MELD более 15 риск смерти в листе ожидания превышает операционный.

ВОЗРАСТАЮЩИЙ ДЕФИЦИТ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ ПРИВЕЛ К УСПЕШНОМУ КЛИНИЧЕСКОМУ ВНЕДРЕНИЮ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СТАНДАРТНОЙ ТП ТЕХНОЛОГИЙ: СПЛИТ-ТРАНСПЛАНТАЦИИ, ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФРАГМЕНТОВ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРГАНОВ ОТ СУБОПТИМАЛЬНЫХ ПОСМЕРТНЫХ ДОНОРОВ.

Оценка кандидатов и постановка в лист ожидания

При наличии показаний пациенты проходят детальное обследование по протоколу центра трансплантации и вносятся в лист ожидания. У больных с терминальными поражениями печени в первую очередь исключают противопоказания к операции. При наличии осложнений цирроза печени показана соответствующая патогенетическая терапия для стабилизации состояния больного в период ожидания, чтобы уменьшить риск кровотечения из варикозных вен пищевода, усугубления энцефалопатии и инфицирования асцита, прогрессирования почечной недостаточности при гепаторенальном синдроме. При угрозе кровотечения показано эндоскопическое лигирование вен пищевода.

Степень срочности операции зависит от риска смерти больного в период ожидания, который в свою очередь определяется показателем MELD в баллах (Model for End-stage Liver Disease). Последний рассчитывается по уровням билирубина, креатинина и МНО по формуле [10]. Количество баллов может варьировать от 6 до 40, что прогно-

Операция и ее осложнения

Операция ТП выполняется с использованием органа или его части от посмертного донора, либо с использованием фрагмента печени, полученного от живого родственного донора. Повторные трансплантации печени (ретрансплантации) составляют до 10% всех операций. После ТП могут возникать разнообразные хирургические, иммунологические и инфекционные осложнения. Периоперационная летальность (до 90 дней) в специализированных центрах, располагающих достаточным опытом, не превышает 5%.

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде:

- Внутривнутрибрюшное кровотечение (10%).
- Первичное отсутствие функции трансплантата наблюдается у 2–5% больных в результате ишемического/реперфузионного повреждения донорской печени. Клинические проявления отсутствия функции печени: прогрессирующая энцефалопатия, печеночно-почечная недостаточность, коагулопатия глубокий метаболический ацидоз, полиорганная

недостаточность. Без ургентной ретрансплантации печени в течение 2–3 дней наступает летальный исход.

- Острая почечная недостаточность (до 25%).
- Несостоятельность билиобилиарного или билиодигестивного анастомозов.
- Тромбоз или стеноз печеночной артерии (2–5%) [11].
- Тромбоз воротной вены.
- Стриктуры желчных протоков.
- Острая реакция отторжения в течение первого года может развиваться у 25% больных.

нальные антитела (базиликсимаб). В дальнейшем иммуносупрессия поддерживается индивидуальной комбинацией из следующих препаратов:

- ингибиторы кальциневрина (циклоспорин или такролимус);
- глюкокортикоиды (метилпреднизолон или преднизолон);
- микофенолаты (микофеноловая кислота или микофенолата мофетил);
- ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус).

Выбор препарата или нескольких доз определяется по совокупности клинических,

ВЫБОР ПРЕПАРАТА ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ ДОЗ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПО СОВОКУПНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ. ДОЗИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПОД КОНТРОЛЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕПАРАТА В КРОВИ.

- Инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде развиваются у 65% больных и представлены микст-инфекциями (35%), бактериальными (16%), вирусными (8%) и грибковыми (6%). На фоне угнетенного иммунитета инфекционные заболевания протекают наиболее тяжело и сопровождаются высокой смертностью. Так, летальность при внутрибрюшной инфекции достигает 20–90%, пневмонии – 30–50%, а при развитии сепсиса – 30–80%.

Иммуносупрессивная терапия

Медикаментозная иммуносупрессия назначается сразу после операции и продолжается пожизненно. Современные протоколы являются многокомпонентными и могут варьировать в зависимости от особенностей больного, первичного заболевания печени, почечной функции и развившихся осложнений, побочных эффектов [12].

Не существует универсального протокола иммуносупрессии для всех пациентов. На этапе индукции коротким курсом могут применяться гуманизированные монокло-

лабораторных, гистологических данных. Дозирование ингибиторов кальциневрина осуществляется под контролем концентрации препарата в крови. Целевой уровень такролимуса через три месяца после трансплантации – 5–10 нг/мл, циклоспорина – 100–150 нг/мл, эверолимуса – 3–8 нг/мл. С течением времени риск отторжения трансплантата уменьшается. Уже к 90 дню после ОТП потребность в иммуносупрессии существенно снижается. Длительная иммуносупрессия может сопровождаться развитием побочных эффектов. Развивающиеся артериальная гипертензия, посттрансплантационный сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение, подагра и почечная дисфункция могут потребовать изменения схемы иммуносупрессии и назначения соответствующей терапии.

Даже современная длительная иммуносупрессия чревата известными негативными последствиями, такими как увеличение риска бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, новообразования, в том числе постртрансплантационные лимфопролиферативные заболевания. В большинстве случаев с течением времени после ТП возможна ее минимизация. При выписке из стационара

90% больных получают такролимус, 10% — циклоспорин, 60% — микофенолаты, только 20% — глюкокортикоиды [13]. Через год после операции большинство больных получают иммуносупрессию в виде монотерапии такролимусом. Больным с аутоиммунными заболеваниями целесообразно продолжать прием преднизолона в дозе 5мг/сутки.

Динамика клинических проявлений цирроза печени после трансплантации

Чаще всего клинико-лабораторные проявления печеночно-клеточной недоста-

аутоиммунного заболевания.

Сердечно-сосудистые заболевания и почечная недостаточность являются ведущими внепеченочными причинами заболеваемости и смертности реципиентов печени. Возврат исходного заболевания (гепатита С, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунного гепатита, ГЦК) также увеличивает заболеваемость и смертность. Стремление к минимизации иммуносупрессии, сохранение почечной функции, предупреждение и лечение возврата основного заболевания, контроль метаболических и сердечно-

ЧАЩЕ ВСЕГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗРЕШАЮТСЯ ПОЛНОСТЬЮ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА. ИСКЛЮЧЕНИЕМ МОЖЕТ БЫТЬ РЕЗИДУАЛЬНАЯ СПЛЕНОМЕГАЛИЯ.

точности и портальной гипертензии разрешаются полностью при нормальной функции трансплантата. Исключением может быть резидуальная спленомегалия. Явления печеночной энцефалопатии в отдаленном послеоперационном периоде могут развиваться при дисфункции трансплантата или наличии персистирующего порто-системного шунта. Сохраняющиеся отеки или асцит могут быть проявлением стеноза нижней полой или воротной вены. Персистирующий асцит, особенно у пациентов с возвратным гепатитом С, — плохой прогностический признак.

Ведение больных после успешной трансплантации печени

Наибольшее количество летальных исходов или ретрансплантаций приходится на первый год после трансплантации. По истечении 12 месяцев на первое место среди причин смерти выходят сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные опухоли. С увеличением срока после трансплантации в структуре причин нарушения или утраты функции трансплантата возрастает значение возврата исходного заболевания, особенно ГЦК, гепатита С,

сосудистых осложнений, онкологический скрининг — необходимые условия для превращения хирургического успеха в продолжительную здоровую жизнь реципиента с пересаженной печенью.

Причины дисфункции трансплантата

Дисфункция пересаженной печени, проявляющаяся клинически (асцит, желтуха, гепатомегалия, кожный зуд, лихорадка) или только биохимическими отклонениями, может развиваться на любых сроках в результате причин, основные из которых приведены ниже.

Паренхиматозное повреждение трансплантата:

- Иммунное: острое или хроническое отторжение.
- Возврат заболевания: HCV, HBV, ПБЦ, ПСХ, АИГ и др.
- Лекарственная токсичность (включая иммуносупрессанты).
- Алкоголь и другие токсины.
- Инфекция de novo (включая HBV и HCV).
- Рецидив ГЦК.

- Лимфопролиферативное заболевание.
- De novo или возвратный стеатогепатит.

Повреждение желчевыводящих протоков:

- Стриктуры (анастомотические или внутрипеченочные).
- Желчные конкременты/сладж-синдром.
- Возврат ПСХ.
- Холангит.

Сосудистые проблемы:

- Тромбоз или стеноз печеночной артерии.
- Тромбоз воротной или печеночных вен.

Отторжение

Отторжение, развивающееся по истечении 90 дней после ОТП, определяется как позднее. Отторжение трансплантата как острое, так и хроническое, становится все более редкой причиной смерти или ретрансплантации.

Выделяют две формы позднего отторжения: клеточное и гуморальное (дуктопеченочное — синдром исчезающих желчных протоков), которые могут проявляться лишь биохимическими изменениями.

Для установления диагноза выполняется биопсия трансплантата. Развитию позднего отторжения способствуют следующие факторы:

- уменьшение супрессии (ятрогенное или в результате несоблюдения рекомендаций больным);
- аутоиммунное заболевание печени;
- противовирусная терапия гепатита С интерфероном;
- рецидивирующее или неподдающееся лечению клеточное отторжение;

Лечение отторжения, доказанного биопсией, начинают с пульс-терапии метилпреднизолоном, которая оказывается эффективной более чем в 90% случаев.

Заболевания почек

Через пять лет после трансплантации печени 4 стадия хронической болезни почек (ХБП) отмечается у 18%, через 10 лет — у 25% больных. Терминальная почечная недостаточность развивается в 5–8% случаев в течение первых 10 лет после трансплантации печени [14].

Факторы риска ХБП включают в себя как распространенные в обычной популяции (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, гиперлипидемия), так и специфические для реципиентов печени (токсичность ингибиторов кальциневрина, хроническая HCV-инфекция, предшествующие болезни почек при циррозе печени и периоперационное повреждение почек). Для своевременной коррекции факторов риска необходим постоянный мониторинг почечной функции.

В основе профилактики и лечения лежит тщательный контроль артериальной гипертензии и применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Распространенной тактикой при прогрессировании почечной дисфункции является уменьшение дозы или полная отмена ингибиторов кальциневрина через несколько месяцев или лет после трансплантации печени.

В этом случае основным иммуносупрессантом может быть сиролимус или эверолимус, часто в комбинации с микофенолатами.

Инфекционные заболевания

На фоне иммуносупрессии возрастает частота развития оппортунистических бактериальных и рецидивирующих вирусных инфекций. В различные сроки после трансплантации печени у 50–70% пациентов может манифестировать цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, обусловленная инфицированием после операции либо реактивацией вируса. В большинстве случаев после трансплантации печени необ-

ходимо проводить профилактику цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром длительно (100–200 дней).

Наиболее опасным в отношении инфекционных осложнений является период до шести месяцев после ОТП. При сроках более трех месяцев наиболее часто инфекционный процесс локализуется в брюшной полости, легких и вызывается внебольничными возбудителями (грам-отрицательные возбудители кишечных инфекций, *S. pneumoniae*, респираторные вирусы).

Онкологические заболевания

Частота возникновения рака *de novo* у реципиентов печени выше, чем в общей популяции. Кумулятивная частота составляет 3–5% к трем годам и 11–20% к десяти годам после операции. Реципиентам печени рекомендуется минимизировать факторы риска онкологических заболеваний: исключить инсоляцию, курение, а также проходить стандартный скрининг наиболее распространенных новообразований чаще, чем представителям общей популяции. Больным ПСХ рекомендуется проводить колоноскопию с биопсией для раннего выявления колоректального рака.

При трансплантации печени по поводу ГЦК частота рецидивов зависит от размеров опухоли: к четырем годам после ОТП рецидив отмечается у 10% реципиентов, подходивших под миланские критерии, и у 40–60% реципиентов, выходящих за них [15]. В качестве скрининга рекомендуется проведение компьютерной томографии органов брюшной полости каждые шесть месяцев в течение трех лет после трансплантации печени по поводу ГЦК.

Учитывая проонкогенный эффект ингибиторов кальциневрина, целесообразно включение в схему иммуносупрессии ингибиторов пролиферативного сигнала, обладающих противоопухолевым действием [16]. Улучшения результатов операций по поводу ГЦК можно ожидать при более строгом отборе кандидатов, проведении неoadъювантного локорегионального лечения [9],

сокращении сроков ожидания операции, учете клиникопатологических и молекулярных особенностей (биомаркеров) опухоли [7, 8].

Вирусные гепатиты

Вирус гепатита В

Современные схемы профилактики позволяют избежать рецидива HBV-инфекции в трансплантате у более чем 90% реципиентов. Для снижения риска рецидива заболевания во время и после трансплантации печени назначают высокие дозы специфического иммуноглобулина в сочетании с аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. В случае низкой вирусной нагрузки или авиремии до трансплантации и при отсутствии факторов риска рецидива гепатита В иммунопрофилактика может не проводиться, но противовирусная терапия должна быть продолжена длительно.

Вирус гепатита С

Возврат HCV-инфекции в трансплантате неизбежен при наличии виремии до трансплантации. У большинства реципиентов развивается вирусный гепатит С трансплантата в течение первого года, что подтверждается при морфологическом исследовании биоптата. Хотя скорость прогрессирования фиброза без противовирусной терапии варьирует, в среднем цирроз трансплантата развивается в течение 8–10 лет. К пяти годам после ОТП цирроз развивается у 30% пациентов. В течение первого года после верификации цирроза риск декомпенсации составляет 15–30%. Цирроз трансплантата в исходе хронического гепатита С – наиболее частая причина потери трансплантата. Пятилетняя выживаемость HCV – инфицированных реципиентов печени на 10% ниже, чем HCV-отрицательных. Комбинированная противовирусная терапия пегилированными интерферонами с рибавирином после трансплантации печени может быть начата при морфологически доказанном прогрессировании заболевания: средняя и тяжелая степень некроза и инфильтрации (3 и выше) либо начальная или средняя стадия

фиброза (2 и выше); либо при холестатическом гепатите. Целью противовирусной терапии, как и при гепатите С до трансплантации, является достижение устойчивого вирусологического ответа, который улучшает прогноз пациентов. Что касается тройной терапии, боцепревир и телапревир не могут быть рекомендованы пациентам, получающим ингибиторы кальциневрина и ролиферативного сигнала в силу лекарственного взаимодействия.

В последнее время появились новые, весьма многообещающие, особенно в области трансплантации, препараты прямого

нозологиеми, несмотря на сохраняющееся системное заболевание. После пересадки сохраняются иммунологические отклонения, такие как повышение уровня иммуноглобулинов и аутоантител. Кроме того актуальными остаются проблемы остеопороза, заболеваний щитовидной железы, которые требуют контроля. Возможно развитие возвратного ПБЦ трансплантата, диагноз которого устанавливается морфологически и не коррелирует с наличием биохимических отклонений или антимитохондриальных антител. Возврат ПБЦ оказывает минимальное влияние на функцию трансплантата и выживаемость.

ПРЯМЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ – ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ВЫЛЕЧИТЬ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С БЕЗ РИСКА ОТТОРЖЕНИЯ И ИНФЕКЦИЙ.

противовирусного действия для безинтерфероновой терапии гепатита С. В ходе проведенных и текущих многоцентровых исследований получены впечатляющие, можно сказать, революционные результаты применения подобных препаратов с достижением ранее невозможной доли устойчивого вирусологического ответа (более 90%), в том числе в сложных случаях: при 1 генотипе вируса, развитии цирроза трансплантата, неудачной терапии с интерфероном, при фиброзирующем холестатическом гепатите у больных после трансплантации. Перспективным представляется применение безинтерфероновой терапии до ТП, поскольку позволяет добиться элиминации вируса, снизить риск ГЦК и, возможно, избежать трансплантации. Прямые противовирусные агенты – оптимальное решение для больных после трансплантации, позволяющие вылечить хронический гепатит С без риска отторжения и инфекций [17–19].

Первичный билиарный цирроз

Трансплантация печени по поводу ПБЦ характеризуется наилучшими показателями выживаемости по сравнению с другими

Цирроз трансплантата развивается менее чем в 5% случаев.

Первичный склерозирующий холангит

Пациенты с ПСХ также имеют хорошие перспективы после трансплантации печени, несмотря на известные риски. Так, при формировании билиодигестивного анастомоза увеличивается вероятность рецидивирования холангита, при сохранении собственного желчного протока возможно развитие холангикарциномы, при наличии язвенного колита отмечается высокая частота развития полипов и колоректального рака. Течение язвенного колита может как ухудшиться, так и улучшиться после трансплантации. В любом случае всем реципиентам с ПСХ рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией как минимум раз в год. Возврат ПСХ в трансплантате наблюдается у половины пациентов в течение пяти лет после ОТП, в 25% случаев возврата происходит потеря функции трансплантата. Диагноз устанавливается на основе результатов биохимических, лучевых, гистологических методов диагностики при исключении инфекции

или ишемии в результате тромбоза печеночной артерии. Факторами риска возврата ПСХ являются мужской пол, анамнез рецидивирующего или стероид-резистентного отторжения, активный язвенный колит после операции, применение антилимфоцитарных агентов для лечения клеточного отторжения, несовпадение пола донора и реципиента, CMV-инфекция и некоторые HLA-гаплотипы, например DRB1*08. Колэктомия у реципиентов с язвенным колитом не оказывает влияния на частоту рецидивов ПСХ.

Аутоиммунный гепатит

Результаты трансплантации печени при аутоиммунном гепатите считаются хорошими. Может обсуждаться проведение протокольных биопсий каждые пять лет после операции. Прогнозы выживаемости при возврате аутоиммунного гепатита достаточно разнообразны. Хотя большинство пациентов хорошо отвечает на увеличение иммуносупрессии как клинически, так и биохимически и гистологически, редко развивается цирроз трансплантата, требующий ретрансплантации. Несмотря на то что нет достаточных доказательств, логичным можно считать назначение низких доз кортикостероидов на длительный срок в дополнение к стандартной иммуносупрессии с контролем побочных эффектов глюкокортикоидов.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

НАЖБП после ТП как возвратная, так и de novo наблюдается довольно часто, что обусловлено длительной иммуносупрессией в сочетании с несоблюдением рекомендаций по поводу диеты и образа жизни. Так, среди реципиентов с исходным циррозом в исходе жировой болезни или циррозом неясного генеза 50–70% набирают лишний вес в течение первого года. Факторы риска НАЖБП после ТП те же, что и при метаболическом синдроме: высокий

индекс массы тела, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и стеатоз при биопсии трансплантата. Иммуносупрессанты потенцируют метаболические нарушения: кортикостероиды и такролимус провоцируют развитие сахарного диабета, сиролимус и эверолимус вызывают дислипидемию, циклоспорин и такролимус способствуют развитию артериальной гипертензии [20]. ■

Литература

1. Гомье С. В., Мойсюк Я. Г., Попцов В. Н. и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов. Том XVI. № 3–2014, с. 4–53.*
2. Health Resources Services Administration, U. S. Department of Health & Human Services: *Organ Procurement and Transplantation Network.* <<http://optn.transplant.hrsa.gov>.
3. Гомье С. В., Хомяков С. М. *Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. Том XVIII. № 2–2016, с. 6–26.*
4. Lee SG: *A complete treatment of adult living donor liver transplantation: A review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. Am J Transplant 15: 17–38, 2015.*
5. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al: *Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. Am J Transplant 6: 783–790, 2006.*
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 334: 693–699, 1996.*
7. Silva MF, Sherman M: *Criteria for liver transplantation for HCC: What should the limits be? J Hepatol 55: 1137–1147, 2011.*
8. Kakodkar R, Soin AS: *Liver transplantation for HCC: A review. Indian J Surg 74: 100–117, 2012.*
9. Raza A, Sood GK: *Hepatocellular carcinoma review: Current treatment, and evidence-based medicine. World J Gastroenterol 20: 4115–4127, 2014.*
10. Yao FY, Mehta N, Flemming JA, et al: *Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan Criteria. Hepatology 61: 1968–1977, 2015.*
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al: *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 33: 464–470, 2001.*
12. Stewart ZA, Locke JE, Segev DL, et al: *Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. Liver Transpl 15: 1688–1695, 2009.*
13. Pillai AA, Levitsky J: *Overview of immunosuppression in liver transplantation. World J Gastroenterol 15: 4225–4233, 2009.*
14. Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I, et al: *Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: A meta-analysis and meta-regression of outcomes. Transpl Int 22: 892–905, 2009.*
15. Ojo A. O., Held P. J., Ph. D., Port F. K. et al. *Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ N Engl J Med 2003; 349: 931–940.*
16. Marsh JW, Schmidt C: *The Milan criteria: No room on the metro for the king? Liver Transpl 16:252–255, 2010.*
17. Klintmalm GB, Nashan B: *The role of mTOR inhibitors in liver transplantation: Reviewing the evidence. J Transplant 2014: 845438, 2014.*
18. Meissner EG, Nelson A, Marti M, et al: *Sustained virologic response for chronic hepatitis C infection after 27 days of treatment with sofosbuvir and ribavirin. Open Forum Infect Dis 1: 013, 2014.*
19. Gallegos-Orozco JF, Charlton M: *Treatment of HCV prior to liver transplantation to prevent HCV recurrence—wise or wasteful? Liver Int 35: 9–11, 2015.*
20. Kutala BK, Guedy J, Asselah T, et al: *Impact of treatment against hepatitis C virus on overall survival of naive patients with advanced liver disease. Antimicrob Agents Chemother 59: 803–810, 2015.*
21. Lucey M. R., Terrault N., Ojo L. [et al.] *Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation // Liver Transplantation. – 2013. – 1: Vol. 19. p. 3–26.*

НАРЛАПРЕВИР

ОКРЫЛЯЮЩАЯ ПОБЕДА
НАД ГЕПАТИТОМ С



Отечественный препарат прямого
противовирусного действия^{1,2}

Мощный ингибитор протеазы
вируса гепатита С^{2,3,4}

Нарлапревир в схеме «тройной» терапии ХГС 1-го генотипа:

- **93% УВО 24** у первичных больных с незначительной степенью фиброза печени и низкой вирусной нагрузкой*⁵
- **88% УВО 24** у пациентов, ранее не получавших терапию⁵
- **Снижение вирусной нагрузки >5 log₁₀МЕ/мл** уже на 2-й неделе терапии^{6,7}
- Профиль безопасности, **сходный с плацебо**⁵
- Сокращение курса терапии **до 24 недель**⁵

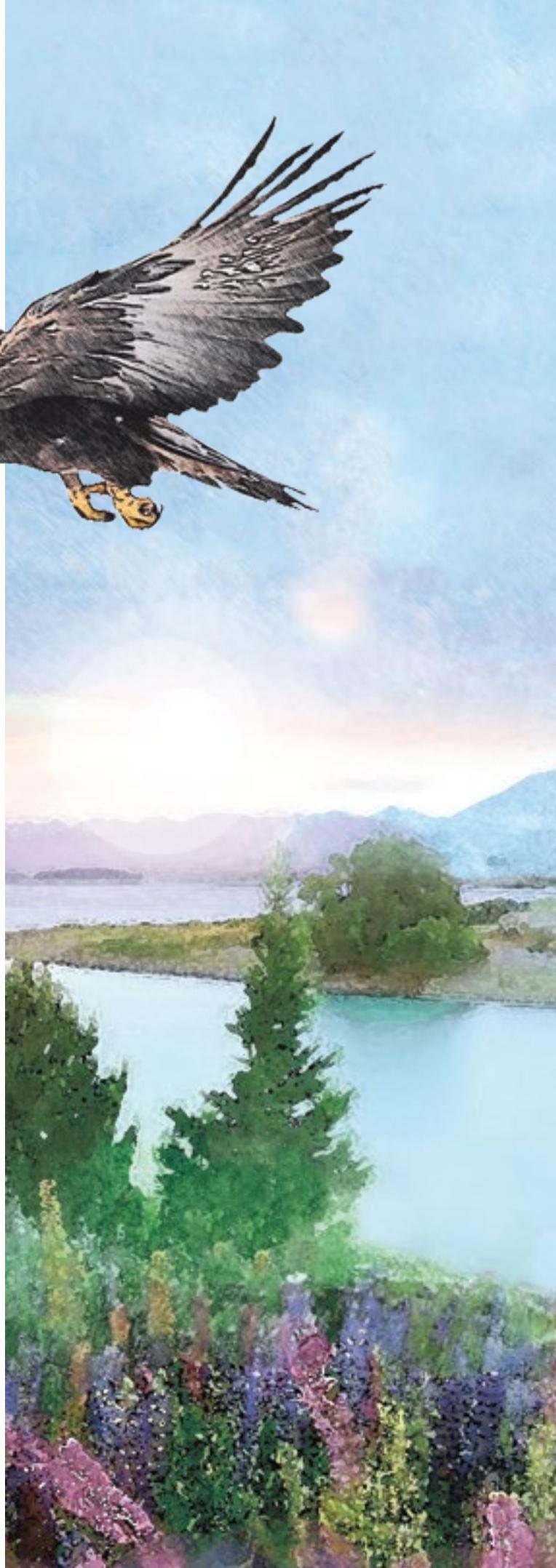


НАРЛАПРЕВИР

*фиброз F0-F1, вирусная нагрузка <800 000 МЕ/мл

1. Владелец регистрационного удостоверения ЛП-003622 от 12.05.2016 - АО «Р-Фарм». 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нарлапревир ЛП-003622 от 12.05.2016. 3. Tong, X. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 54, 2365-2370 (2010). 4. de Bruijne, J et al. Hepatology. 52, (5), 1590-9 (2010).doi: 10.1002/hep.23899. 5. Бакулин И.Г., Абдурахманов Д.Т., Богомолов П.О. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) // Сборник тезисов 42-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016, стр.20. 6. Vierling, J. et al. Hepatology 54, 1439A (2011). 7. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Щаницина С.Е. Клин. фармакол. тер., 23 (5), 34-39 (2014).

Информация для специалистов здравоохранения.



НАРЛАПРЕВИР – НОВЫЙ ТАБЛЕТИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С

НСV-инфекция – одна из наиболее значимых медико-социальных проблем. Число НCV инфицированных в мире составляет 130–170 миллионов человек, ежегодно более 350 тысяч пациентов умирают от заболеваний, ассоциированных с данной инфекцией. Более чем в 80% случаев болезнь переходит в хроническую форму и приводит к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В Российской Федерации общее число пациентов с НCV-инфекцией составляет около двух миллионов человек. Ежегодно выявляются более 50 тысяч новых случаев, при этом наиболее высокие показатели заболеваемости хроническим гепатитом С отмечаются у лиц трудоспособного возраста. На большинстве территорий Российской Федерации доминирует 1b генотип вирусного гепатита С.

Первым российским таблетированным препаратом для лечения ХГС стал нарлапревир. Воздействуя на NS3 сериновую протеазу вируса, нарлапревир предотвращает репликацию вируса в инфицированных клетках. С клинической точки зрения нарлапревир характеризуется высокой эффективностью, удобством применения и улучшенным профилем безопасности.

Препарат успешно прошел обширную программу доклинических и клинических исследований в Научно-исследовательском институте Шеринг-Плау (США) и целом ряде клинических центров Европы, США и России. Разработка нарлапревира велась в сотрудничестве с Техасским Институтом Печени (США) – лидирующим мировым центром в области гепатологии.

В марте 2016 года завершилось масштабное исследование III фазы PIONEER «Оценка эффективности и безопасности препарата нарлапревир у пациентов с хроническим

гепатитом С (генотип 1), не получавших ранее лечения пегилированным интерфероном и рибавирином, или с неэффективностью данной предшествовавшей терапии». В исследовании приняли участие двадцать ведущих российских центров по лечению вирусных гепатитов.

Исследование PIONEER позволило получить необходимые данные по применению нарлапревира в российской популяции больных с преобладанием НCV-инфекции с генотипом 1b. Согласно полученным данным, устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после окончания лечения (УВО24) в группе нарлапревира был зарегистрирован у 89% первичных и 70% ранее леченных больных, тогда как в контрольной группе УВО24 наблюдался лишь у 59,6% первичных и 24,5% пациентов, ранее получавших двойную терапию пегинтерфероном альфа и рибавирином. Добавление нарлапревира к двойной терапии пегинтерфероном альфа и рибавирином не приводило к ухудшению профиля безопасности по сравнению с группой больных, получающих терапию пегинтерфероном альфа и рибавирином. В целом, нарлапревир характеризовался хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

В ближайшем будущем на основе нарлапревира будет разработана пероральная комбинация для лечения хронического гепатита С, которая сделает возможным излечение пациентов без применения пегилированных интерферонов. ■

Павел Олегович Богомолов,
медицинский директор
АО «Группа компаний «Медси»,
главный гепатолог МЗ Московской области

СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА И ХОЛАНГИТА

*А. И. ЧЕРЕПАНИН, главный специалист по направлению хирургия АО МЕДСИ, заместитель главного врача по хирургии;
А. П. ПОВЕТКИН, врач-хирург.
Клиническая больница №1 в Отрадном.*

Введение

Острый холецистит (ОХ) — заболевание чрезвычайно частое. Это одна из актуальнейших проблем, обсуждаемая с конца прошлого столетия до сегодняшних дней. Количество осложненных форм острого холецистита достигает 35% и не имеет тенденции к уменьшению. Сегодня около половины всех больных, поступающих в хирургический стационар с острым холециститом, подвергаются экстренным или срочным операциям. Операционная травма, высокий операционно-анестезиологический риск, опасность развития послеоперационных осложнений приобретают первостепенное значение и могут привести к летальному исходу в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Послеоперационная летальность при остром холе-

цистите колеблется от 2 до 5%. Смещение акцента в сторону использования малоинвазивных операций, стремительное внедрение эндоскопических технологий вновь привлекли внимание к проблеме выбора рационального метода лечения острого холецистита. Это особенно актуально в связи с недостаточным количеством сравнительных рандомизированных исследований в хирургии желчнокаменной болезни на сегодняшний день.

Холецистэктомия из мини-доступа (МХЭ) и лапароскопическая холецистэктомия ЛХЭ полностью отвечают требованиям малоинвазивной хирургии и являются признанными операциями выбора при хроническом холецистите. В литературе обсуждаются вопросы сопоставимости операционной травмы при лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из мини-

доступа, появились сведения о выполнении этих вмешательств при остром холецистите с минимальной и даже нулевой летальностью. Но остаются открытыми вопросы преимуществ и недостатков каждого из этих методов в отдельности и в сравнении с традиционной холецистэктомией (ТХЭ), вопросы тактических и технических особенностей выполнения этих операций, а также оценки возможностей применения лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из минидоступа при различных формах воспаления желчного пузыря и в различные сроки от начала обострения. Остаются неизученными и дискуссионными вопросы использования малотравматичных доступов у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском, их сравнительная оценка.

Токийское руководство

В 2007 году было опубликовано Токийское руководство (The Tokyo Guidelines – TG) по тактике диагностики и оценке тяжести острого холангита и холецистита. В основу классификации легли результаты сопоставления клинической и морфологической картины 451 случая заболевания острым холециститом. Авторы указывают на высокую чувствительность (91,2%) и специфичность (96,9%) выделенных критериев,

которые представлены в таблицах 1 и 2 (в пересмотре от 2013 года – TG13).

Авторы сообщают о малой чувствительности и специфичности самого симптома Мерфи, а также то, что определение уровня СРБ не является часто применимым тестом в повседневной хирургической практике. Вместе с тем, в рамках приведенной классификации эти показатели дают хороший прогностический результат.

В данной классификации, а также во многих отечественных и зарубежных руководствах и монографиях указан лимит для принятия решения о хирургическом вмешательстве – 72 часа. С другой стороны тактика ведения пациентов с острым холециститом в г. Москве регламентируется приказом Департамента здравоохранения г. Москвы № 320 от 13 апреля 2011 года «О единой тактике диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в лечебно-профилактических учреждениях департамента здравоохранения города Москвы». В приказе сообщается, что при отсутствии признаков распространенного перитонита (абсолютного показания для экстренной операции) дается 12–24 часа для купирования приступа ОХ, а при неэффективности консервативного лечения в течение 48 часов должен быть решен вопрос о проведении хирургического вмешательства.

То есть, с одной стороны приказом поддерживается соблюдение активно-выжидательной

Таблица 1. TG13 диагностические критерии острого холецистита

А. Местные признаки воспаления и т. д.	<ul style="list-style-type: none"> • симптом Мерфи; • тяжесть/боль/инфильтрат в правом подреберье
Б. Системные признаки воспаления и т. д.	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка; • повышение уровня СРБ; • повышение уровня лейкоцитов
С. Методы визуализации	Результаты обработки изображений, характерных для острого холецистита
Предполагаемый диагноз	Один из пунктов в А + один из пунктов в В
Окончательный диагноз	Один из пунктов в А + один из пунктов в В + С
Должны быть исключены	Острый гепатит, другие острые заболеваний органов брюшной полости и хронический холецистит.

тактики, с другой стороны делается акцент на сокращении сроков консервативного лечения больных ОХ до 48 часов. Последнее, возможно, связано со стремлением обезопасить пациента от интраоперационных ошибок, риск возникновения которых возрастает на 3–4 сутки от начала заболевания.

Вместе с тем, раннее радикальное лечение ОХ при компенсации функций органов и систем пациента предпочтительнее, чем проведение двух- и более этапного лечения.

Среди последних публикаций обращает на себя внимание исследование Gutt CN, Encke J, Köninger J, et al (Acute Cholecystitis: Early Versus Delayed Cholecystectomy, A Multicenter Randomized Trial // Ann Surg. 2013; 258. p. 385-393). На примере анализа 618 холецистэктомий, выполненных в первые 24 часа после поступления, а также в период с 7 до 45 дней, авторы доказывают безопасность и целесообразность проведения ранних радикальных вмешательств. Кроме этого, по данным TG13,

использование эффективной классификации ОХ делает безопасным и расширяет временные границы для радикального хирургического лечения в пределах 72 часов.

Предпосылки для создания специфической системы оценки тяжести состояния больных острым холециститом

Одной из основных проблем при определении тактики в отношении больных ОХ является оценка общесоматического состояния больного, а также состояния, вызванного самим приступом ЖКБ.

Достаточной простым решением данного вопроса, на первый взгляд, может стать применение оценки физического состояния пациента по классификации американского общества анестезиологов (American Society of Anaesthesiologists) – ASA:

Класс I – пациенты без органических, физиологических, биохимических и психических

Таблица 2. TG13 критерии оценки тяжести острого холецистита

III степень (тяжелая) острого холецистита связана с недостаточностью любой из следующих органов / систем:	
Сердечно-сосудистая недостаточность	Гипотония, требующая лечения допамином ≥ 5 мг/кг в минуту, или любой дозой норадреналина
Нарушения со стороны нервной системы	Снижение уровня сознания
Дыхательная недостаточность	$PaO_2/FiO_2 < 300$
Почечная недостаточность	Олигурия, креатинин $> 2,0$ мг/дл
Печеночная недостаточность	PT-INR (MHO) > 1.5
Гематология	Уровень тромбоцитов $< 100\ 000/мм^3$
II степень (средняя) острого холецистита связана с любым из следующих условий:	
1. Увеличение числа лейкоцитов $> 18\ 000/мм^3$	
2. Пальпируемый инфильтрат в правом подреберье	
3. Продолжительность болезни > 72 часов	
4. Местное воспаление (гангренозный холецистит, перивезикальный абсцесс, абсцесс печени, желчный перитонит, эмфизематозный холецистит)	
I степень (легкая) острого холецистита характеризуется отсутствием критериев из III или II степени острого холецистита. Легкая степень характеризуется легкими воспалительными изменениями в желчном пузыре, определяется как острый холецистит без дисфункции органов, что делает холецистэктомию безопасной оперативной процедурой с низким уровнем риска.	

расстройств.

Класс II – слабые или умеренные системные расстройства, связанные или не связанные с предстоящим хирургическим вмешательством.

Класс III – выраженные системные расстройства, связанные или не связанные с предстоящим хирургическим вмешательством.

Класс IV – выраженные системные расстройства, несущие угрозу жизни как в связи с хирургическим вмешательством, так и без него.

Класс V – умирающие пациенты с невысокой вероятностью выжить, у которых хирургическое вмешательство рассматривается в качестве последнего шанса.

Класс VI – пациенты со смертью головного мозга, доноры органов.

Если пациенту предстоит срочная операция, к цифре соответствующего класса добавляется символ «E-emergence».

I класс не вызывает больших вопросов, так как речь идет о молодых и/или практически здоровых пациентах. Конечно, можно указать на казуистические случаи смерти на фоне видимого благополучия и пр., но для определения тактики на общепопуляционном уровне это не имеет существенного значения.

Класс II уже вызывает некоторые сомнения, так как в нем заключены уже 4 группы пациентов:

- слабые системные расстройства, связанные с предстоящим хирургическим вмешательством;
- слабые системные расстройства, не связанные с предстоящим хирургическим вмешательством;
- умеренные системные расстройства, связанные с предстоящим хирургическим вмешательством;
- умеренные системные расстройства, не связанные с предстоящим хирургическим вмешательством.

Возникает дилемма: имеет ли клинический смысл выделение данных категорий пациентов или же это не влияет на исход хирургического лечения?!

III–V классы объединяет общий вопрос: умрет пациент или нет?

С прогностической точки зрения разработано множество шкал оценки вероятности наступления летальности. В хирургии наиболее

валидными оказались SOFA – (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score/Sequential Organ Failure Assessment) при оценке больных с сепсисом, и MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) – для оценки прочих состояний с полиорганной недостаточностью. Основной проблемой для хирургов является невозможность использовать эти шкалы в общехирургическом отделении ввиду необходимости применять мониторинг ЦВД, сатурации кислорода крови, КЩС артериальной крови и пр., что доступно только в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Конечно, можно возразить, что пациенты с органной недостаточностью должны находиться в ОРИТ, где такие проблемы не возникают, однако наибольший интерес вызывают пациенты с пограничными состояниями, которым при определенных условиях и должной подготовке можно выполнить радикальное хирургическое лечение в оптимальные для них сроки. Именно в этом состоит основной смысл создания хирургической классификации тяжести состояния больных ОХ.

То есть с одной стороны существующие на данный момент классификации тяжести состояния хирургических больных либо неконкретны, как ASA, либо слишком громоздки и требуют специальных исследований, которые практически не доступны для общехирургического отделения.

Прикладная оценка токийских рекомендаций

Рассматривая Токийскую классификацию, можно сделать вывод, что несмотря на свою простоту, она вмещает в себя как общесоматические, так и специфические для обострения ЖКБ параметры. Причем стадии распределены в зависимости от степени анестезиологического риска: от минимального TG13-I до максимального – состояние с дисфункцией органов и систем – TG13-III. Вместе с тем критерии отражают также хирургическую сторону вопроса – отсутствие осложнений ОХ (TG13-I) и наличие осложнений ОХ (TG13-II).

Степень тяжести TG13-I характерна для пациентов как без выраженных общесоматических проблем (ASA I-II), так и без ослож-

нений со стороны воспаленного желчного пузыря. Хирургическое вмешательство можно считать при этой степени относительно безопасным. TG13-II характеризуется наличием осложнений ОХ, но степень анестезиологического риска имеет промежуточное значение, так как еще допустимо радикальное хирургическое лечение. При TG13-III имеется недостаточность органов и систем, что обуславливает высокий операционно-анестезиологический риск и требует проведения интенсивной терапии и стабилизации пациента. Радикальной операции могут быть подвержены только пациенты I и II степени тяжести состояния. Пациенты со II степенью тяжести, как правило, уже переступили 72-часовой порог, после которого радикальное лечение чревато серьезными техническими осложнениями. Вместе с тем при стремительном развитии заболевания в течение первых 72 часов еще возможно проведение малоинвазивных радикальных вмешательств, таких как миниинвазивная холецистэктомия (МХЭ) и лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ). Пациенты с III степенью нуждаются в проведении интенсивной терапии органной недостаточности.

Таким образом, тактика ведения больных с острым холециститом может свестись к очень простой схеме. Если до 72 часов у пациента I степень тяжести по TG13, проводится радикальная операция. Как «золотой стандарт» – ЛХЭ, резерв – МХЭ.

При наличии холедохолитиаза, а также при синдроме Мириззи, необходимо проведение предоперационной ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ), эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ), а также интраоперационной холангиографии, при эндоскопической неудачной литэкстракции – холедохотомии. Синдром Мириззи часто требует проведения лапаротомии, ЭПСТ малоэффективна. Вмешательство заканчивается наружным дренированием желчевыводящих протоков. Дренажи удаляются на 17–21 сутки при отсутствии клинических и рентгенологических признаков нарушения проходимости протоков.

Если до 72 часов у пациента степень тяжести ОХ TG13-III, проводится интенсивная терапия. Стоит отметить, что критерии органной недостаточности по TG13 сопоставимы с тако-

выми, применяемыми в вышеописанных и прочих шкалах. Например, в шкале органной дисфункции и/или инфекции ODIN (Organ Dysfunctions and Infection). Логично предположить, что критерии могут быть взаимозаменяемы в зависимости от оснащенности конкретной лаборатории и отделений ЛПУ. Так, измерение МНО, предполагаемое при оценке печеночной недостаточности по TG13, можно заменить измерением билирубина сыворотки (критическое значение > 100 мкмоль/л) и ЩФ (критическое значение – трехкратное превышение) – по ODIN.

Если до 72 часов органная недостаточность (TG13-III) разрешилась, но возникли явления TG13-II (явления деструктивного холецистита, желчного перитонита, абсцессы печени), возможно проведение радикального вмешательства (ЛХЭ, МХЭ) с коррекцией сопутствующих осложнений: дренирование и санация абсцессов, желчевыводящих путей, предоперационное проведение ЭПСТ при холедохолитиазе с последующим интраоперационным дренированием желчных протоков и удалением дренажей на 17–21 сутки при отсутствии клинических и рентгенологических признаков нарушения проходимости протоков.

Если по каким-либо данным (со слов пациента, его родственников и пр.) от начала обострения ОХ прошло 72 часа и у больного I степень тяжести, то такую ситуацию следует трактовать как печеночная колика, и при согласии пациента возможно проведение ЛХЭ или МХЭ.

Тактика при TG13-III через 72 часа идентична таковой, что и до 72 часов. Если же интенсивная терапия не приводит к должной стабилизации пациента, необходимо проведение малоинвазивных паллиативных вмешательств, лечение осложнений – пункция и дренирование ЖП, абсцессов, предоперационное проведение ЭПСТ (при наличии панкреатита – без ХПГ).

При TG13-II, что является логичным продолжением TG13-I при умеренном течении ОХ через 72 часа, возможно только проведение паллиативных мероприятий – пункция и дренирование ЖП, абсцессов, холецистостомия, ЭПСТ.

Во всех спорных случаях при отсутствии TG13-III возможно выполнение диагностической лапароскопии. Например, при подозрении

на наличие местного либо местнораспространенного перитонита при общесоматической сохранности пациента вмешательство целесообразно начинать с диагностической лапароскопии, которая может завершиться адекватной и мало-травматичной (по сравнению с лапаротомной) санацией брюшной полости и поведением холецистэктомии либо холецистостомии.

Одним из моментов, который не упомянут в TG13, является ситуация с наличием желтухи. С одной стороны такое состояние можно трактовать как осложнение ЖКБ и присвоить II степень тяжести ОХ. С другой стороны изменения в желчном пузыре чаще носят вторичный катаральный характер, поэтому отодвигаются на второй план. Вместе с тем, наличие желтухи вносит неблагоприятный вклад в результаты радикального хирургического лечения ЖКБ, поэтому условно данное состояние можно назвать развитием печеночной недостаточности, таким образом, выставляя III степень тяжести по TG13. Это себя оправдывает, так как

такие паллиативные мероприятия как ЭПСТ, чрескожное дренирование желчевыводящих протоков и желчного пузыря являются лечебными при данном состоянии. Холецистэктомия возможна в отсроченном порядке после купирования желтухи. Схематично клиническая интерпретация TG13 представлена на рисунке 1.

Использование токийских рекомендаций в собственной практике

В собственной работе мы провели исследование результатов 102 холецистэктомий с использованием малотравматичных технологий МХЭ и ЛХЭ, в том числе так называемых «гибридных» лапароскопических операций, выполненных у больных с острым холециститом в сочетании с грыжами живота. Для сравнения результатов лечения была отобрана контрольная группа из 117 пациентов, перенесших ТХЭ. В эту группу вошли больные, оперированные по срочным

Рисунок 1. Тактика лечения острого холецистита согласно Токийскому руководству TG1



показаниям без клиничко-инструментальных признаков острого деструктивного холецистита с парапузырными осложнениями, диффузного перитонита или не корригируемого эндоскопическим методом холедохолитиаза, т. е. включены больные, которым потенциально возможно было выполнить холецистэктомию малотравматичными методами.

Нам не удалось выявить патогномичных клинических симптомов для отбора больных МХЭ, ЛХЭ или ТХЭ, т. к. признаки прогрессирования воспалительного процесса достаточно часто встречались у пациентов обеих групп и различия оказались статистически недостоверны ($p > 0,05$). Учитывая субъективность и статистическую недостоверность клиничко-лабораторных симптомов, мы отдавали предпочтение инструментальным методам диагностики, которые наряду с данными анамнеза, клиничко-лабораторных показателей в динамике позволяли определить не только возможность выполнения холецистэктомии малотравматичными методами у больных с ОХ, но и выявить признаки возможных технических трудностей во время операции.

Были выделены следующие критерии отбора для выполнения МХЭ:

- Пациенты с ОХ и давностью заболевания не более 72 часов без клиничко-инструментальных данных о поражении внепеченочных желчных протоков и парапузырных осложнений.
- При давности заболевания более 72 часов, если нет клиничко-лабораторных и инструментальных данных за парапузырные осложнения (при наличии развивающихся осложнений вопрос решался индивидуально с учетом противопоказаний к МХЭ).
- При наличии поражений внепеченочных желчных протоков, которые не были устранены на дооперационном этапе, с давностью заболевания не более 72 часов и отсутствием парапузырных осложнений.
- При наличии поражения внепече-

ночных протоков с давностью заболевания более 72 часов, если нет ультразвуковых признаков парапузырных осложнений.

- Пациенты с повышенным операционно-анестезиологическим риском (ОАР), когда имеются противопоказания для применения эндотрахеального наркоза, но возможно использование ЦСБ (центрального сегментарного блока с сохранением внешнего дыхания).
- При наличии противопоказаний к ЛХЭ и отсутствии их к МХЭ.

Критерии отбора для выполнения ЛХЭ:

- Пациенты с ОХ и давностью заболевания не более 72 часов без клиничко-инструментальных данных за поражения внепеченочных желчных протоков.
- При давности заболевания более 72 часов, если нет УЗ признаков парапузырных осложнений.
- Пациенты с ожирением III–IV степени, низком расположении края печени, когда доступ, применяемый при МХЭ, не позволяет обеспечить необходимый операционный обзор.
- При подозрении на ОХ, когда с целью уточнения диагноза операция начинается с диагностической лапароскопии и может быть закончена ЛХЭ.
- Наличие послеоперационных вентральных или пупочных грыж размерами 6–7 см в сочетании с ОХ (показанием к «мануально-ассистированной» холецистэктомии).
- При наличии противопоказаний к МХЭ и отсутствии их к ЛХЭ.

Консервативную терапию проводили согласно городскими стандартами г. Москвы. В состав терапии включались антибактериальные препараты широкого спектра, спазмолитики, противовоспалительные препараты, инфузии солевых растворов. Сопутствующие заболевания корригировались со специалистами смежных профессий и дополняли консервативную терапию.

Показанием к холецистэктомии миниинвазивными методами являлось отсутствие положительной динамики на фоне консервативного лечения в течение 12–24 часов.

Под положительной динамикой считали следующее:

- Наличие УЗ признаков уменьшения толщины и отсутствие слоистости стенок желчного пузыря, сокращение размеров желчного пузыря, миграция конкремента из шейки желчного пузыря.
- Снижение воспалительных изменений в периферической крови при повторных лабораторных исследованиях.
- Клиническое улучшение на фоне консервативной терапии.
- Наличие фиксированного конкремента в шейке желчного пузыря и отсутствии его миграции на фоне проводимой консервативной терапии даже при клинико-лабораторных признаках купирования приступа ОХ.
- Бескаменный ОХ у пациентов пожилого и старческого возраста, поскольку в большинстве случаев имеет место тромбоз сосудов желчного пузыря, а консервативная терапия является неэффективной.

На основании углубленного ретроспективного анализа мы определили, что 23,5% пациентов поступают в стационар позже 48 часов. Суммируя к этому еще и время, которое нужно для обследования, проведения консервативной терапии и подготовки пациента к оперативному вмешательству, можно заключить следующее: в основной группе в 29,4% случаев больные оперировались в сроки позднее 72 часов, а в 70,6% — в сроки 48–72 часа. Следовательно, декларируемая в литературе 48-часовая модель для выполнения мини-инвазивной холецистэктомии на практике малоосуществима.

В группе сравнения по срочным показаниям при неэффективности консервативной терапии в течение до 24 часов оперировано 15 (12,8%) больных, в сроки 24–72 часа — 58 (49,6%), а позже 72 часов — 44 (37,6%).

Продолжительность операции в обеих

группах больных оказалась: $78,5 \pm 24,1$ мин. при МХЭ, $78,5 \pm 29,5$ мин. при ЛХЭ и $62,7 \pm 17,7$ мин. при ТХЭ ($p = 0,006$). При этом технические трудности, возникшие во время оперативного вмешательства, достоверно не зависели от формы воспаления желчного пузыря, а зависели от парапузырных осложнений в области шейки желчного пузыря. При изучении парапузырных осложнений и конверсии доступа в зависимости от сроков заболевания показано, что основной причиной конверсии являлся плотный парапузырный инфильтрат, который достоверно больше встречается у больных, оперированных после 72 часов.

Различия в частоте интраоперационных осложнений при выполнении малотравматичных ХЭ и ТХЭ оказались недостоверны — 8,8% и 4,27%, соответственно ($p > 0,05$). Из девяти (8,8%) осложнений, возникших в основной группе, восемь (7,8%) не потребовали расширения доступа и устранены интраоперационно. В одном случае (кровотечение из культы пузырной артерии) потребовало конверсии доступа. Кроме того, при необходимости, в зависимости от сопутствующей хирургической патологии, требующей оперативной коррекции, можно выполнить ХЭ с помощью малотравматичных методов. Поражение внепеченочных желчных путей устраняли двухэтапным методом: выполняли ЭРХПГ и ЭПСТ, после извлечения конкремента выполняли ХЭ малотравматичными методами. Если не удавалось устранить патологию на дооперационном периоде, применяли МХЭ с последующей интраоперационной холангиографией. В основной группе таких пациентов было четыре (3,9%). Еще в одном (0,98%) случае интраоперационной находкой было сочетание пузырно-толстокишечного свища с холедохолитиазом. Все операции успешно были выполнены из мини-доступа. Сочетание же с другой патологией устранялось с помощью видеолапароскопической техники, если не были показания к ТХЭ или конверсии доступа. Так, в четырех (3,9%) случаях применяли «мануально-ассистированную» ХЭ при наличии послеопера-

ционных или пупочных грыж с размерами 6–7 см, и в одном случае (0,98%) аднексэктомиию.

Благодаря малотравматичности МХЭ, у 18 (17,6%) больных использовали в качестве анестезиологического обеспечения перидуральную анестезию. Все больные имели тяжелые сопутствующие заболевания и противопоказания для применения эндотрахеального наркоза (ЭТН). Сопутствующие заболевания корригировались на дооперационном периоде, и после стабилизации состояния пациента применяли МХЭ под перидуральной анестезией. В одном случае из-за технических трудностей нам пришлось прибегнуть к конверсии доступа и перейти на ТХЭ. Анестезиологическое пособие также пришлось обеспечить под ЭТН.

В раннем послеоперационном периоде лучшие результаты оказались в основной группе больных. Так, количество послеоперационных осложнений (любое отклонение от гладкого течения послеоперационного периода) в основной группе составило 15 (14,7%), а в контрольной – 30 (25,5%) ($p < 0,05$). Причем в контрольной группе количество осложнений было больше как за счет осложнений со стороны послеоперационной раны и зоны операции, так и за счет осложнений, обусловленных обострением хронических заболеваний или декомпенсацией сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (у одной больной в группе сравнения на первые сутки после операции возник пароксизм мерцательной аритмии и сердечно-сосудистая недостаточность, потребовавшие лечения в условиях реанимационного отделения; еще у одной пациентки развился гипертонический криз и острое нарушение мозгового кровообращения).

Тяжелых осложнений, потребовавших релапаротомии, в основной группе не было, в группе сравнения было два (1,7%). У одного пациента (0,85%) – эвентерация, еще у одного в раннем послеоперационном периоде имелись признаки желчного перитонита и ранней спаечной кишечной непроходимости.

После ХЭ из малотравматичных доступов

потребность в обезболивании наркотическими анальгетиками составила $2,37 \pm 1,2$ мл 2% промедола в течение $1,19 \pm 0,45$ суток, тогда как после ТХЭ – $4,4 \pm 1,73$ мл в течение $1,87 \pm 0,9$ суток ($p < 0,05$). Функция кишечника (отхождение газов) у пациентов основной группы восстановилась через $1,5 \pm 0,8$ суток, в контрольной группе – через $3,5 \pm 1$ сутки ($p < 0,05$). Активизация больных (больным разрешено передвигаться в пределах палаты и по коридору отделения) в основной группе происходила через $1,5 \pm 0,5$ суток, в контрольной – $2,0 \pm 0,5$ суток ($p < 0,05$). Длительность послеоперационного госпитального периода в основной группе в среднем составила $4 \pm 1,15$ суток, в контрольной группе – $12,14 \pm 1,4$ суток ($p < 0,05$). Следует отметить, что выписка пациента на амбулаторное лечение после МХЭ при отсутствии осложнений возможна уже на 3–4 сутки, однако в связи с существующими медико-экономическими стандартами, лечение в стационарах продолжается до 7–8 суток.

С целью определения оптимальных сроков для успешного выполнения холецистэктомии из малотравматичных доступов нами был проведен анализ всех случаев конверсии доступа. В результате исследования установлено, что наиболее частыми причинами расширения операционной раны стали:

- выраженный спаечный процесс и плотный инфильтрат в подпеченочном пространстве (7 пациентов);
- кровотечение из культи желчного пузыря в условиях выраженных воспалительных изменений (1 пациент);
- атипичное строение элементов треугольника Кало и трудности дифференциации в условиях инфильтрата (1 пациент).

На основании анализа мы пришли к выводу, что необходимость в конверсии доступа во многом зависит как от операционной ситуации в каждом конкретном случае, так и от опыта оперирующего хирурга. Наибольшее количество конверсий (7 случаев) пришлось на период освоения

метода, в позднем периоде нашей работы число конверсий доступа значительно сократилось. Более того, в процессе совершенствования оперативной техники парапузырные осложнения не всегда являлись показанием к конверсии. Все конверсии, кроме одной (0,98%), были выполнены в сроки после 72 часов от начала заболевания. В последующем для уменьшения количества парапузырных осложнений и неоправданного затягивания консервативной терапии мы старались придерживаться более активной хирургической тактики лечения мини-инвазивными методами в сроки до 72 часов при неэффективности консервативной терапии в течение 12–24 часов.

Таким образом, мы считаем, что оптимальным сроком для выполнения ХЭ из малотравматичных доступов при ОХ без клиничко-инструментальных признаков поражения внепеченочных желчных протоков может служить длительность заболевания не более 72 часов и поздние сроки, если нет УЗ признаков парапузырных осложнений. Наличие последних не является абсолютным противопоказанием.

Таким образом, на основании обобщенных данных литературы и собственных результатов, ХЭ из малотравматичных доступов может быть противопоказана в следующих случаях:

- деструктивный холецистит с развитием диффузного перитонита;
- необходимость корригировать оперативным путем другие хирургические заболевания из широкого лапаротомного доступа, если этого невозможно выполнить лапароскопическим путем;
- воспалительные изменения тканей передней брюшной стенки;
- выраженные рубцово-инфильтративные изменения в области шейки желчного пузыря и печеночно-двенадцатиперстной связки и плотный инфильтрат;
- общие противопоказания при ЛХЭ и МХЭ (нарушение свертываемости, портальная гипертензия, поздние сроки беременности и т. д.).

С приобретением достаточных навыков операции из мини-доступа и видеолапароскопической техники при остром холецистите мы пришли к выводу, что они имеют значительные преимущества перед традиционной холецистэктомией за счет минимальной травмы передней брюшной стенки.

Со временем нам удалось улучшить полученные результаты, сократив средние сроки госпитализации при проведении малоинвазивных вмешательств до 3–5 суток. Также сокращены сроки принятия решения о хирургическом лечении до 12 часов.

Заключение

Выполненные по строгим показаниям МХЭ либо ЛХЭ сопровождаются незначительным числом осложнений, большинство из которых не являются тяжелыми, сокращаются сроки пребывания больных в стационаре, достигается хороший косметический эффект, больные раньше возвращаются к прежнему социально активному образу жизни. Все вышеперечисленные преимущества позволяют рекомендовать МХЭ и ЛХЭ для более широкого внедрения в клиническую практику при лечении больных острым холециститом. ■

Литература

1. Черепанин А. И., Луцевич О. Э., Галлямов Э. А., Поветкин А. П. Острый холецистит // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с.
2. Gutt CN, Encke J, Köninger J, et al (Acute Cholecystitis: Early Versus Delayed Cholecystectomy, A Multicenter Randomized Trial // *Ann Surg.* 2013; 258: p. 385–393.
3. Yokoe M. et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines // *J HepatobiliaryPancreat Sci.* – 2012. – 19. p. 578–585.
4. Yokoe M. et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) // *J HepatobiliaryPancreat Sci.* – 2013. – 20. p. 35–46.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРФОРАТИВНЫХ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ ВЧЕРА И СЕГОДНЯ

А. В. РЫБАЛЬЧЕНКО, врач-хирург, аспирант кафедры госпитальной хирургии №1 лечебного факультета Первого МГМУ имени И. М. Сеченова;

А. И. ЧЕРЕПАНИН, д. м. н., профессор, главный специалист по направлению хирургия, заместитель главного врача по хирургии клинической больницы №1 в Отрадном АО «Группа компаний «Медси»;

А. П. ПОВЕТКИН, к. м. н., обладатель золотой медали РАМН, врач-хирург клинической больницы №1 в Отрадном АО «Группа компаний «Медси»;

О. Н. АНТОНОВ, д. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии №1 лечебного факультета Первого МГМУ имени И. М. Сеченова.

Актуальность проблемы

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является одним из самых распространенных заболеваний, поражая 2–10% населения экономически развитых стран [Dguart M. L., 1997; Ивашкин В. Т., 2001; Кузин М. И., 2002; Phillip L., 2011; Michal Ž., 2014]. В настоящее время в лечении язвенной болезни с успехом применяется медикаментозная терапия. Достижения конца XX столетия внесли радикальные изменения в понимание патогенеза язвенной болезни и ее течение, что способствовало совершенствованию комплексной терапии с применением мощных антисекреторных и антибактериальных препаратов. Современные схемы лечения позволяют добиться эрадикации Нр более чем в 90% случаев, что приводит не только к ускорению

сроков рубцевания язвы, но и к многократному снижению числа рецидивов. Широкое внедрение мощных антисекреторных препаратов и их бесконтрольное применение привело к значительному уменьшению в последние годы количества плановых операций по поводу язвенной болезни, но при этом появилась тенденция к явному росту числа пациентов с осложненным течением этого заболевания, нуждающихся в оперативном лечении [Бабкин О. В., 2003]. Такое осложнение, как перфорация язвы (ПЯ) представляет реальную угрозу для жизни пациента. Летальность при ПЯ остается высокой и составляет 5–15% [Курыгин А. А., 2001; Борисов А. П., 2003; Phillip L., 2011; Michal Ž., 2014]. На долю перфоративных пилородуоденальных язв приходится 0,1% среди хирургических заболеваний, а в структуре ургентной абдоминальной хирур-

гической патологии 1,9–2,6% [Сацукевич В. Н., 2001; Michal Ž., 2014]. Пилорические и препилорические язвы (желудочные язвы III типа по Н. D. Johnson) составляют 20–48% всех желудочных язв, и с точки зрения патофизиологии они относятся к особой группе пептических язв. Язвы этой локализации протекают на фоне хронического антрального гастрита, отличной от других типов язв желудочной секреции, специфических морфологических изменений в мышцах и нервных сплетениях дистальной части антрального отдела желудка [Muller S., 1987]. Вопрос выбора хирургического

больных после УПЯ ДПК.

Однако УПЯ в условиях воспалительно-некротического язвенного процесса с выраженной периульцерогенной воспалительной инфильтрацией краев стенки ДПК не всегда бывает простой хирургической манипуляцией, а в ряде случаев является и вовсе технически невыполнимой. Это послужило поводом к предложению разнообразных способов выполнения пластики ПЯ ДПК. Так, В. А. Оппелем [1900 г.] и П. Н. Поликарповым [1946 г.] в ситуациях, когда ПЯ не удается ушить без грубой деформации и стенозирования ДПК, предложен метод

СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗВОЛЯЮТ ДОБИТЬСЯ ЭРАДИКАЦИИ НР БОЛЕЕ ЧЕМ В 90% СЛУЧАЕВ, ЧТО ПРИВОДИТ НЕ ТОЛЬКО К УСКОРЕНИЮ СРОКОВ РУБЦЕВАНИЯ ЯЗВЫ, НО И К МНОГОКРАТНОМУ СНИЖЕНИЮ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ.

вмешательства при осложненной язвенной болезни по сей день остается открытым. Одни авторы рекомендуют использовать резекцию желудка (РЖ), другие отдают предпочтение простому ушиванию перфорации в сочетании с противоязвенной терапией, третьи дополняют ушивание ваготомией и пилоропластикой (ПП).

Первым хирургическим вмешательством по поводу ПЯ было ее ушивание, по праву считающееся первой органосохраняющей операцией. После того как в 1880 году Johan Mikulicz выполнил ушивание травматической перфорации желудка, подобные операции выполняли Czerny (1885 г.), Taylor (1887 г.), Dean (1888 г.), Wahl (1890 г.). В России первое успешное ушивание ПЯ (УПЯ) ДПК выполнено Ф. Ф. Либихом в 1899 году. УПЯ вплоть до сегодняшнего дня остается самой распространенной операцией при данном осложнении и применяется в 70–80% случаев [Бачев, 1988; Кошелев, 2003; Оноприев 1995, Панцырев, 1978]. Ряд авторов [E. K. Ng, Y. R. Lam, J. J. Sung et al. // Ann. Surg. - 2000] отмечают, что ими получены отличные и хорошие результаты ушивания ПЯ ДПК на фоне современной противоязвенной терапии у 75,7–93%

тампонады ПЯ прядью большого сальника на сосудистой ножке.

В последние годы широкое внедрение малоинвазивных и видеолапароскопических оперативных вмешательств привлекло дополнительное внимание к ушиванию ПЯ. Впервые лапароскопическое закрытие перфоративного отверстия луковицы ДПК прядью большого сальника и фибриновой пломбой выполнил в 1989 году P. Mouret [Br. J. Surg., 1990]. В 1990 году L. K. Nathanson [Surg. Endosc.] произвел лапароскопическое УПЯ ДПК с дополнительной герметизацией швов прядью большого сальника. Уже через два года лапароскопическое УПЯ получило широкое распространение и в других клиниках [Rizoli S. B., 1993; Urbano D., 1994]. В России лапароскопическое УПЯ впервые выполнено в 1992 году О. Э. Луцевичем [Москва, 1993]. Наряду с лапароскопическими операциями в современную хирургическую практику внедряются малоинвазивные методы УПЯ ДПК из мини-лапаротомного доступа.

Однако при всех преимуществах УПЯ является паллиативной операцией, не влияющей на звенья патогенеза язвенной болезни и по данным разных авторов, сопровожда-

ющейся развитием рецидива заболевания у 80% больных. Еще С. С. Юдин [Этюды желудочной хирургии. — БИНОМ, 2003] отмечал, что УПЯ ДПК неминуемо приводило к значительному сужению выхода из желудка, поэтому во всех случаях ушивания ПЯ он выполнял гастроэнтеростомию. Надо отметить, что раньше гастроэнтеростомия имела широкое распространение в хирургическом лечении язвенной болезни. В последние годы она имеет лишь историческое значение, и лишь некоторые авторы (И. С. Белый, Р. Ш. Вахтангишвили, В. Г. Вальтер) настоятельно рекомендуют для

время воздействия пищевых масс на слизистую оболочку гастринпродуцирующей части желудка, что приводит к снижению активности желудочной секреции в гормональную фазу. Во-вторых, разрушая запирающий механизм ВОЖ, дренирующая операция способствует орошению слизистой оболочки луковицы ДПК кислым желудочным содержимым, активизируя систему энтерогастрона, через которую происходит торможение выработки гастрина и продукции соляной кислоты [Шалимов А. А., 1972].

Одним из преимуществ ПП явля-

СОВЕРШЕНСТВУЯ ТЕХНИКУ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЯ РЯД ХИРУРГОВ ПРЕДЛОЖИЛИ НЕ УШИВАТЬ, А ИССЕКАТЬ ПЯ. В СЛУЧАЯХ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЯЗВЫ ВБЛИЗИ ПРИВРАТНИКА ОНИ ВЫПОЛНЯЛИ РАСШИРЕНИЕ ПИЛОРИЧЕСКОГО КАНАЛА ПУТЕМ ПОПЕРЕЧНОГО РАССЕЧЕНИЯ ПРИВРАТНИКА.

улучшения пассажа пищи дополнять УПЯ при больших язвенных инфильтратах, с пенетрацией в соседние органы, при низко расположенных язвах со стенозированием просвета позадиободочным гастроэнтероанастомозом.

Совершенство техники оперативного лечения ПЯ ряд хирургов предложили не ушивать, а иссекать ПЯ. В случаях локализации язвы вблизи привратника с целью избежания в последующем стеноза выходного отдела желудка (ВОЖ) и гастростаза они выполняли расширение пилорического канала путем поперечного рассечения привратника. Эти операции получили название пилоропластики (ПП). В 1915 году S. Judd и Horsley выполнили ромбовидное иссечение небольших ПЯ ДПК с рассечением привратника. В 1963 году Tanaka предложил модификацию этой операции, выполняя переднюю гемипилорэктомию.

По мнению ряда авторов, одна только ПП снижает желудочную секрецию не менее чем на 17–18% [Майстренко Н. А., 2000; Панцырев Ю. М., 1978]. Во-первых, дренирующая операция способствует ускоренной эвакуации желудочного содержимого, снижает желудочный стаз и укорачивает

возможность выполнения интрадуоденальной ревизии для выявления «зеркальной» язвы, что невозможно при выполнении УПЯ [Тищенко А. М., 1995]. Ряд авторов [Курыгин А. А., 1992] отмечают, что в 5–7% случаев ПЯ передней стенки луковицы ДПК сочетается с кровотечением, и иссечение краев язвенного дефекта полностью исключает возможность оставления кровоточащего сосуда в нем.

Накопленный клинический опыт выполнения дренирующих желудок операций показывает, что они могут вызывать целый ряд патологических синдромов. В 1970 году Johnston [Br. J. Surg., 1970] и Hedenstedt [Copenhagen, 1970], оценивая причины неудовлетворительных результатов органосохраняющих операций при язвенной болезни, увидели их в разрушении привратника. G. Grassi [Brit. J. Surg., 1971], М. И. Кузин с соавт. [Хирургия, 1999] отмечали, что происхождение демпинг-синдрома после стволовой ваготомии связано не с пересечением блуждающих нервов, а с дренирующей желудок операцией, т. е. с нарушением запирающей функции пилорического жома. С этим же было связано развитие рефлюкса дуоденального содержи-

мого, поддерживающего явления хронического гастрита. По данным разных авторов, дренирующие желудок операции приводят к развитию демпинг-синдрома у 5–12%, а рефлюкс-гастрита – у 35% оперированных больных [С. Е. Кулешов, 1982].

К недостаткам дренирующих операций относят деформацию пилородуоденальной зоны с формированием дивертикулоподобных карманов. В позднем послеоперационном периоде это приводит к пролонгированию гормональной фазы желудочной секреции и рецидиву язвы [И. В. Численко, 1998]. Пытаясь устранить указанные недостатки

сшивания циркулярного мышечного слоя.

Принципам нового направления в функциональной хирургической гастроэнтерологии полностью соответствует разработанный В. И. Оноприевым [Краснодар, 1995] в 1976 году метод радикальной ДП. При этой операции сочетается резекция измененной язвенным процессом зоны ДПК с ее пластическим восстановлением однорядным прецизионным швом. Непременными условиями выполнения данного вида операции является анатомо-функциональная сохранность пилорического жома, постпилорическая локализация

К НЕДОСТАТКАМ ДРЕНИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ОТНОСЯТ ДЕФОРМАЦИЮ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ С ФОРМИРОВАНИЕМ ДИВЕРТИКУЛОПОДОБНЫХ КАРМАНОВ. В ПОЗДНЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ЭТО ПРИВОДИТ К ПРОЛОНГИРОВАНИЮ ГОРМОНАЛЬНОЙ ФАЗЫ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ И РЕЦИДИВУ ЯЗВЫ

ПП, в 1971 году Norman C. Tanner [Surg. Clin. N. Amer., 1976] впервые выполнил подпилорическое дуоденальное дренирование по образу операции Finney. Этот вид хирургического лечения язвенной болезни ДПК и стал называться дуоденопластикой (ДП). При этом патологический очаг не иссекался, и данный вид операции получил название паллиативной ДП.

В 1978 году Helwing E., Heymann H. [Chirurg, 1978], Grassi G. [Brit. J. Surg, 1971] выполнили циркулярную постпилорическую резекцию ДПК в пределах верхнего и нижнего краев язвы без мобилизации обоих отрезков кишки. При этом заднюю стенку проксимального отдела ДПК они подшивали к язвенному краю ее дистального отдела. Швы накладывались через патологические ткани и края язвы, тем самым снижая качество операции.

О. В. Волков с соавт. [Вестник хирургии, 1996] предложили метод клапанной пилородуоденопластики, при котором выполняется переднебоковая гемипилорэктомия с формированием клапана из стенок пилородуоденального канала по типу «паруса». Саенко В. Ф. с соавт. [Киев, 1972] выполняли восстановление сфинктера путем

патологического очага.

Одновременно с органосохраняющими операциями на желудке развивалось и радикальное направление в лечении язвенной болезни желудка и ДПК. В отечественной хирургии наиболее активным пропагандистом резекции желудка (РЖ) в лечении язвенной болезни был С. С. Юдин. В это время была разработана и научно обоснована техника выполнения операции. По данным С. С. Юдина, после РЖ было получено до 94% прочных окончательных излечений от язвенной болезни ДПК и отсутствие каких-либо жалоб, которые могли бы иметь отношение к операции. Задачами РЖ были определены: полное удаление гормональной зоны, возбуждающей химическую фазу секреции, уменьшение кислотопродуцирующей поверхности, возможно, полное пересечение блуждающих нервов близ кардии. Классическая резекция 2/3 желудка наряду с удалением язвы резко снижает выработку соляной кислоты и протеолитических ферментов в первую фазу пищеварения и практически ликвидирует вторую фазу, создает удовлетворительные условия для эвакуации желудочного содержимого [Черноусов А. Ф., 1996]. РЖ является не

только радикальной, но и значительно более сложной травматичной операцией, выполняемой в условиях перитонита, с удалением значительной части желудка, привратника, нарушением нервной регуляции желудочно-кишечного тракта, которая увеличивает риск интраоперационной травмы поджелудочной железы, внепеченочных желчных ходов, что отражается на количестве интра- и послеоперационных осложнений, ухудшении качества жизни пациентов в связи с развитием постгастрорезекционных синдромов [Григорян Р. А., 2995].

И. И. Неймарк [М.: Медицина, 1972]

[Хирургия, 1990] указывает, что показания к первичной РЖ должны быть строго ограничены длительностью перитонита (до 6 часов от момента заболевания). Автор сообщает о 90% хороших результатов после РЖ. По данным Ф. Н. Нишанова [Киев, 1988], результаты РЖ оценены как хорошие у 62–80% пациентов, удовлетворительные — у 10–29% пациентов, плохие — у 10–12% пациентов.

Р. А. Григорян [Москва, 2005], приводя сводную статистику релапаротомий после РЖ по поводу осложненных язв, указывает, что их частота составляет в среднем 6,3%.

БОЛЬШИНСТВО ХИРУРГОВ ВСЕ-ТАКИ ОГРАНИЧИВАЮТ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ РЖ ПРИ ПЯ НАЛИЧИЕМ У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТА.

сформулировал наиболее общие показания и условия для РЖ при ПЯ:

- наличие язвенного анамнеза до прободения (в особенности при наличии в анамнезе кровотечения или перфорации);
- сроки от перфорации до операции не превышают 6–8 часов;
- удовлетворительное общее состояние больного при отсутствии сопутствующих заболеваний;
- отсутствие в брюшной полости гнойного экссудата и большого количества желудочно-дуоденального содержимого;
- возраст больного от 25 до 50 лет;
- наличие подготовленных хирургов высокой квалификации.

Большинство хирургов все-таки ограничивают возможности выполнения первичной РЖ при ПЯ наличием у больных перитонита. По их мнению, эта технически сложная и травматичная операция в условиях экстренной хирургии имеет повышенный операционный риск у больных без предоперационного обследования и подготовки. Как и большинство других хирургов [Панцырев Ю. М., 1979], И. И. Бачев

В ряде случаев РЖ становится самостоятельной болезнью вследствие развития пострезекционных синдромов. По этому поводу существуют разнообразные теории: механическая, химическая, электролитическая, нейрогуморальная, нервно-рефлекторная и другие. Ряд авторов [Кузин Н. М., 1999] в патогенезе этих синдромов видят причиной выключение из пищеварения ДПК. По их мнению, это нарушает корреляцию функций гепатопанкреатической системы, угнетает экскреторную и инкреторную деятельность поджелудочной железы. В то же время В. С. Маят с соавт. [Вестник хирургии, 1982], Н. Wendenburg [Gastroenterologia, 1967] полагали, что выключение ДПК из пищеварения не может быть ведущим фактором в происхождении демпинг-синдрома, и неоднократно наблюдали это осложнение после РЖ с включением в пищеварение ДПК.

Процент нетрудоспособности после РЖ по результатам исследований В. С. Евдокимовой [Куйбышев, 1974] составил 14,3%. По данным Т. Н. Захаровой [Саратов, 1971], после РЖ стойкая утрата трудоспособности у оперированных больных была отмечена в 3% случаев с полным ее восстановлением

не ранее, чем через год. Н. М. Кузин и Н. Н. Крылов [Хирургия, 1999], изучая качество жизни пациентов после РЖ, пришли к выводу, что резекцию 2/3 желудка следует исключить из арсенала способов лечения язвенной болезни ДПК ввиду малой эффективности с позиций качества жизни больных.

Помимо резекции 2/3 желудка в арсенале хирурга имеется более щадящий метод лечения — так называемая экономная резекция, именуемая в литературе антрумэктомией, часто сочетаемая с ваготомией. На заре внедрения ваготомии с антрумэктомией в хирургическую практику рекомендовалось

В последние годы все чаще появляются сообщения об эндоскопических резекциях желудка с последующей реконструкцией желудочно-кишечного тракта [Nonaka T. et al., 2012; Thorsen K. et al., 2011].

С разработкой и внедрением в клиническую практику ваготомии при язвенной болезни появились попытки использовать ее и при осложнениях. В 1953 году Jelinek первым применил стволовую ваготомию при ушивании ПЯ ДПК. Ее ценность видели в возможности влиять на патогенетические механизмы язвенной болезни, секрецию, моторику желудка и добиваться не только

ПО ДАННЫМ РАЗНЫХ АВТОРОВ, ПОСЛЕ СТВОЛОВОЙ ВАГОТОМИИ ДЕМПИНГ СИНДРОМ НАБЛЮДАЛСЯ В 5–20% СЛУЧАЕВ, ДИАРЕЯ – В 10–30%, РАЗВИТИЕ ХОЛЕСТАЗА И ХОЛЕЛИТИАЗА – В 0,8–1,7% СЛУЧАЕВ.

удалять 10% желудка [Scott H. W., 1966], затем объем РЖ был расширен до 20–30%, а в последующем большинство хирургов под антрумэктомией стали понимать удаление 40–60% желудка. Столь противоречивые данные обусловлены тем, что антральный отдел, как гастринпродуцирующая часть желудка, занимает различную по протяженности часть этого органа у разных людей — от 10 до 80% [Ruding R., 1963]. Твердо установлено, что после ваготомии с антрумэктомией у 60% больных развивается ахлоргидрия вплоть до гистаминорезистентной, и еще у 30–35% продукция свободной соляной кислоты находится на таком уровне, при котором развитие пептической язвы маловероятно. Рецидив язвы после этой операции наблюдается от 0,6% до 4,5% [Goligher J. C., 1972]. Курыгин А. А. с соавт. [СПб.: Гиппократ, 1992.] считает, что антрумэктомия в комбинации с ваготомией наиболее выгодна из всех существующих методов хирургического лечения язвы ДПК у больных с крайне активной секреторной функцией желудка (при отсутствии гастриномы), а также у некоторых больных при рецидиве заболевания после ваготомии с дренирующей желудок операцией.

спасения жизни больного, но и его полного излечения. В 1969 году в России впервые Ю. М. Панцырев сообщил о хороших непосредственных результатах у 23 пациентов, которым по поводу ПЯ ДПК была выполнена стволовая ваготомия с иссечением язвы и ПП [Панцырев Ю. М., 1969].

Однако стволовая ваготомия, занимая меньше времени и будучи более простой в техническом исполнении, сопровождается большим числом постваготомических осложнений. Устранение первой фазы секреции приводит к усилению второй фазы вследствие длительной задержки пищевых масс в желудке с последующим возникновением стазовых язв. Также иннервации лишаются печень, желчные пути, поджелудочная железа, тонкая и большая часть толстой кишки, происходит денервация привратника и антрального отдела желудка. По данным разных авторов, после стволовой ваготомии демпинг синдром наблюдался в 5–20% случаев, диарея — в 10–30%, развитие холестаза и холелитиаза — в 0,8–1,7% случаев [Панцырев, 1979].

В настоящее время вопросы эффективности ваготомии и выбора ее способа, особенно в ургентной хирургии, оста-

ются предметом оживленной дискуссии хирургов всего мира. В современной литературе эти вопросы освещены недостаточно и носят противоречивый характер. Разработан целый ряд модификаций ваготомий [Taylor T.V. et al., 1982], но ни одна из них на сегодняшний день не дает возможности окончательно остановить свой выбор на каком-либо из них, что определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

Неоднозначность тактических подходов в хирургическом лечении осложненной язвенной болезни побуждает к изучению не

подвергнуты непосредственные результаты (86 пациентов) хирургических вмешательств по поводу ПППЯ.

Среди пациентов было 205 мужчин и 48 женщин, возраст больных колебался от 16 до 95 лет, составляя в среднем $39,8 \pm 18$ лет.

Все пациенты разделены на три группы в зависимости от вида оперативного вмешательства:

I группа – пациенты, которым выполнено УПЯ (n-97): видеолапароскопическое (ВЛС) УПЯ – 29; УПЯ из лапаротомного доступа – 68, из них УПЯ по Оппелю-Поликарпову – 9.

Абсолютными показаниями к ушиванию

ПОИСК НАИБОЛЕЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ И ЭФФЕКТИВНОЙ МЕТОДИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ПИЛОРИЧЕСКИХ И ПРЕПИЛОРИЧЕСКИХ ЯЗВ (ПППЯ) В ЭПОХУ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ ВЕСЬМА АКТУАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМОЙ УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ.

только непосредственных, но и отдаленных результатов каждого метода операции. Поиск наиболее рациональной и эффективной методики хирургического лечения перфоративных пилорических и препилорических язв (ПППЯ) в эпоху новых возможностей противоязвенной терапии является весьма актуальной проблемой ургентной хирургии.

Цель работы

Улучшение ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения больных с перфоративными пилорическими и препилорическими язвами.

Материалы и методы исследования

Изучены непосредственные результаты хирургического лечения 253 пациентов с перфоративными пилорическими язвами (с января 2003 года по февраль 2012 года). Ретроспективному анализу (2003–2008 гг.) были подвергнуты 167 клинических случаев у пациентов, перенесших операции по поводу ПППЯ.

Проспективному анализу (2008–2012 гг.)

ПЯ считали небольшие размеры дефекта (до 1,5 см) при отсутствии каллезных краев; возраст больного (до 60 лет), при отсутствии длительного язвенного анамнеза; срок не более 12 часов с момента перфорации при наличии распространенного гнойного перитонита.

II группа – пациенты, которым были выполнены различные варианты дренирующих желудок операций (n-124): ПП по S. Judd-Horsley – 38; ПП по Heineke-Miculicz – 32; ПП типа Aust – 54.

Абсолютными показаниями к иссечению язвы с последующей ПП считали наличие длительного язвенного анамнеза; наличие периульцерозных рубцовых изменений; большой язвенный инфильтрат (более 1,5–2 см).

III группа – пациенты, которым выполнена РЖ по Бильрот II в модификации Гофмейстера-Финстерера (n-32).

РЖ выполнялась при перфорации хронических язв с длительным анамнезом, резистентных к консервативному лечению; при неоднократных перфорациях в анамнезе или перенесенных эпизодах кровотечения, неудаляемых больших пенетрирующих язвах; в ситуациях, когда нельзя было исключить

перфорацию опухоли желудка с локализацией в выходном отделе.

Критерии включения в исследование для органосохраняющих операций:

1. Наличие изолированного осложнения в виде перфорации хронической язвы.
2. Локализация язвенного субстрата в пилорическом и препилорическом отделе желудка.
3. Тяжесть состояния в пределах 3–4 по шкале ASA.
4. Местные условия, исключающие необходимость резекционного метода вмешательства и оставляющие возможность выбора между ушиванием и иссечением ПЯ с ПП.

Отдаленные результаты лечения прослежены у 121 пациента: 54 пациента I группы (ушивания ПППЯ) и 58 пациентов II группы (иссечение с различными видами ПП). Все они были вызваны на амбулаторное обследование, в ходе которого произведена оценка качества их жизни в процессе анкетирования по шкале MOS SF-36. Сроки от момента операции составили от 1 года до 7 лет.

Собственные результаты исследования

После ВЛС операций у 18 пациентов парез кишечника не отмечен. В первые сутки стали отходить газы, на 2–3 сутки был

самостоятельный стул. У семи пациентов парез кишечника разрешился на вторые сутки. У одного пациента развилась несостоятельность швов ушитой ПЯ. После традиционных лапаротомных ушиваний послеоперационный парез разрешился на 2–3 сутки после операции, что характеризовалось светлым желудочным отделяемым по назогастральному зонду. У одного пациента развилась ранняя спаечная кишечная непроходимость. После ПП послеоперационный парез разрешился чуть раньше – на вторые сутки после операции. Восстановление моторно-эвакуаторной функции желудка после открытых операций наблюдалось к 4–5 суткам, что подтверждалось характером и количеством желудочного отделяемого.

В 1–2 сутки практически все пациенты, перенесшие ВЛС вмешательство, были активизированы, и основной жалобой были боли в области стояния дренажной трубки, исчезнувшие сразу после ее удаления. Срок активизации этих пациентов был достоверно меньше срока активизации пациентов, перенесших открытое ушивание ($t = 3,6; p < 0,05$) и иссечение язвы с ПП ($t = 4,4; p < 0,05$). Пациенты, перенесшие открытые вмешательства, были активизированы на 2–3 сутки ($t = 0,9; p > 0,05$). После всех операций из традиционного лапаротомного доступа болевой синдром сохранялся в течение трех

Таблица 1. Продолжительность койко-дня и необходимость пребывания в РАО после органосохраняющих операций по поводу ПППЯ

Показатель	I группа, открытое ушивание (n-68)	I группа, ВЛС ушивание (n-29)	II группа, ПП (n-124)
Нуждающиеся в госпитализации в РАО в послеоперационном периоде	40 (58,8%)	12 (41,4%)	56 (45,2%)
Средняя продолжительность койко-дня в РАО, сутки	3,0 ± 4,0	1,6 ± 1,2	2,2 ± 2,5
Средняя продолжительность койко-дня, сутки	10,1 ± 5,9	8,1 ± 1,3	11,1 ± 3,4

суток, тогда как после ВЛС вмешательств достоверно меньше — двух суток.

При выполнении ПП в шести случаях (4,8%) мы выявили «зеркальную язву», в двух случаях с признаками состоявшегося кровотечения. Выполнено прошивание сосуда в язве задней стенки пилорического канала.

Достоверных различий по характеру температурной реакции между I и II группами пациентов не выявлено на первые сутки, а также с 3 по 7 сутки ($t < 2,0$; $p > 0,05$).

Осложнения в раннем послеоперационном периоде в I группе после ушиваний ПЯ (21 случай) и во II группе после иссе-

пациентов (функциональный стеноз). При выполнении рентгенологического исследования во II группе ни у одного из пациентов не выявлено признаков стеноза ВОЖ.

При выполнении ЭГДС с экспресс-тестом биоптата на наличие *H. pylori* положительный результат обсемененности Нр выявлен у 21 из 34 пациентов I группы (61,8%) и у 17 из 32 пациентов II группы (53,1%), различия недостоверны ($t = 0,7$; $p > 0,05$).

Сравнительная оценка функции ВОЖ после иссечения язвы с различными вариантами ПП свидетельствует о функциональных

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ВОЖ ПОСЛЕ ИССЕЧЕНИЯ ЯЗВЫ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПП СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВАХ ЭТИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПЕРЕД УШИВАНИЕМ ПЕРФОРАТИВНОГО ОТВЕРСТИЯ.

чения язвы с ПП (25 случаев) возникали с одинаковой частотой ($t = 0,3$; $p > 0,05$).

Летальность в I группе составила 2,1% (2 пациента) и во II группе — 3,2% (4 пациента). Достоверных различий показателей летальности не выявлено. Основной причиной летальности послужила интоксикация на фоне распространенного перитонита, причем у одного пациента имел место вялотекущий продолжающийся послеоперационный перитонит в связи с несостоятельностью швов ушитой язвы.

В программу послеоперационного обследования мы включили рентгенографию желудка с бариевой взвесью, ЭГДС с проведением экспресс-теста биоптата на наличие в нем *H. pylori*.

По этой программе было обследовано 34 пациента I группы и 32 пациента II группы.

При выполнении рентгенологического исследования у пяти (14,7%) пациентов I группы выявлено наличие компенсированного и у одного (2,9%) пациента субкомпенсированного стеноза ВОЖ, главным образом после операции Оппеля-Поликарпова и после ВЛС УПЯ. Проведенное в последующем консервативное лечение позволило нивелировать явления стеноза у всех

преимуществах этих вмешательств перед ушиванием перфоративного отверстия.

При анализе продолжительности лечения пациентов отмечено, что после иссечения ПППЯ с ПП, а также после ВЛС операций меньшее число пациентов нуждалось в госпитализации в РАО, но различия недостоверны. Средняя продолжительность койко-дня в РАО у пациентов, перенесших ВЛС ушивание, была меньше, чем у пациентов, перенесших открытые операции, но различия оказались недостоверными. Средняя продолжительность койко-дня в стационаре после ВЛС ушивания ПППЯ достоверно отличалась от средней продолжительности после открытых вмешательств (табл. 1).

Болевой синдром у пациентов, перенесших РЖ, был более выраженным и требовал в 71,9% случаев применения наркотических анальгетиков и купировался лишь к 4–5 суткам. Активизация пациентов и начало энтерального питания при неосложненном течении после РЖ обычно наступала на 5–6 сутки. К этому сроку удаляли назогастральный зонд, заведенный за зону гастроэнтероанастомоза для декомпрессии. Противоязвенная терапия пациентам

после резекции 2/3 желудка по Бильрот II в модификации Гофмейстера-Финстерера не проводилась. После РЖ послеоперационный парез разрешился на 4–5 сутки после операции, что характеризовалось прекращением гастростаза и светлым желудочным отделяемым по назогастральному зонду.

Средняя продолжительность койко-дня в РАО после РЖ по поводу ПППЯ составила $4,9 \pm 5,4$ дня, тогда как средняя продолжительность койко-дня в стационаре – $22,3 \pm 7,6$ дней, что значительно превышает аналогичный показатель после органосохраняющих операций на желудке.

Летальность после РЖ составила 21,9% (7 пациентов). Основными причинами летальных исходов явились декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 54 пациентов I группы, которым были выполнены ушивания ПППЯ, и 58 пациентов II группы, перенесшим иссечение язв с различными видами ПП. Все они были обследованы в амбулаторном порядке. Сроки от момента

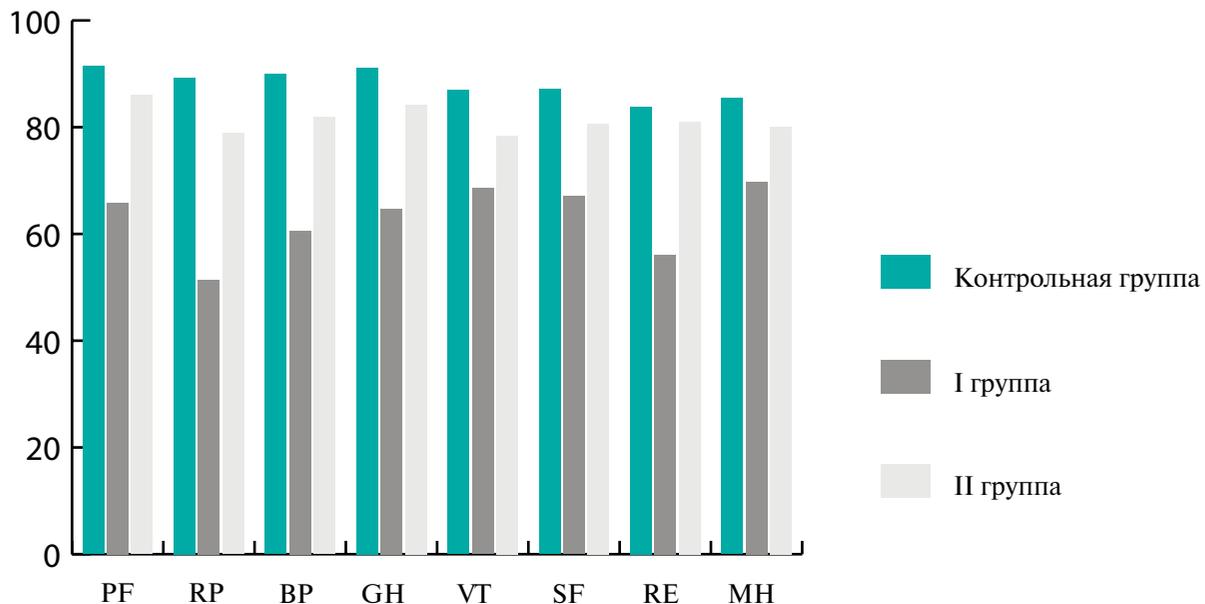
операции составили от 1 года до 7 лет.

После УПЯ процент рецидивного язвобразования в разные сроки после операции составил 64,8% (35 пациентов из 54). Среди причин отмечены несоблюдение режимов противоязвенной терапии, часть пациентов не имела материальной возможности покупать дорогостоящие препараты, часть пациентов указывала на плотный график работы и нехватку времени на амбулаторное обследование, прием препаратов, тем более соблюдение диеты. 8 пациентов I группы из 54 (14,8%) вынуждены время от времени обращаться за врачебной помощью по поводу язвенной болезни и находятся на диспансерном учете, соблюдать строгую диету, неоднократно лечиться по поводу язвенной болезни.

Во II группе пациентов, согласно данным опроса, рецидив язвы был выявлен у 9 пациентов из 58 (15,5%), различия достоверны.

При ЭГДС у большинства пациентов I группы, 43 из 54 (79,6%), так же, как и у пациентов II группы, у 47 из 58 (81,0%) отмечается картина распространенного гастрита, достоверного различия между группами нет. У 9 из 54 (16,7%) пациентов I группы

Рисунок 1. Распределение показателей шкал опросника MOS SF-36 у представителей контрольной группы и у пациентов, перенесших органосохраняющие операции по поводу ПППЯ



выявлен грубый постязвенный рубец, в то время как у пациентов из II группы грубой деформации привратника в зоне ПП и лигатурных компонентов выявлено не было.

У 45 (83,3%) из 54 пациентов I группы и у 41 (70,7%) из 58 пациентов II группы выявлена обсемененность *Helicobacter pylori*. Достоверной разницы по степени обсемененности между группами I и II не выявлено.

Анализ эвакуаторной функции желудка показал, что в отдаленном послеоперационном периоде случаев ускоренной эвакуации бария у всех обследованных пациентов отмечено не было, а вот замедленная эвакуация с признаками компенсированного стеноза желудка выявлена достоверно чаще после УПЯ 26,0% (14 из 54) против 8,6% (5 из 58) в группе пациентов после ПП, различия достоверны.

Трем пациентам I группы с язвами пилорического канала (в трудоспособном возрасте 33–55 лет), непрерывно-рецидивирующим течением язвенной болезни резистентным к консервативной терапии (у одного из них были в анамнезе язвенные кровотечения, у двух имелись признаки субкомпенсированного стеноза ВОЖ) потребовалось оперативное лечение в плановом порядке в объеме резекции 2/3 желудка, соответственно, через 8 месяцев, 2,1 года, 3 года после операции по поводу ПЯ.

Ни один из пациентов после иссечения язвы с ПП не был госпитализирован по поводу обострения или какого-либо осложнения язвенной болезни. Повторных хирургических вмешательств у больных этой группы по поводу язвенной болезни не проводилось.

Отдаленные результаты РЖ прослежены у 9 пациентов в возрасте от 31 до 58 лет в сроки от 2 до 6 лет после операции. Всем обследуемым выполнена ЭГДС для оценки морфо-функционального состояния культи желудка. Демпинг-синдром легкой степени выявлен у 3 (33,3%) пациентов, предъявляющих жалобы на приступы легкой и кратковременной слабости, иногда сердцебиение и легкий дискомфорт в эпигастрии после употребления сладких или молочных блюд.

Пептические язвы области анастомоза или тощей кишки (приводящей или чаще отводящей петли) возникают чаще через 1–3 года после операции и выявлены у двух пациентов (22,2%). Случаев перфорации, пенетрации пептических язв отмечено не было. Все эти пациенты вынуждены соблюдать строгую диету. Кишечная метаплазия слизистой культи желудка выявлена у одного пациента (11,1%).

В процессе телефонного анкетирования удалось установить (со слов родственников), что смерть двух пациентов наступила от осложнений язвенной болезни.

Качество жизни в отдаленные сроки (от 1 до 7 лет) изучено у 54 (55,7%) пациентов I группы и у 58 (46,8%) пациентов II группы. Средний срок анкетирования после УПЯ составил $3,5 \pm 1,7$ лет, после иссечения язвы с ПП – $3,7 \pm 1,6$ лет, группы сопоставимы. В контрольную группу вошли 35 здоровых людей из числа сотрудников стационара.

При анализе средних показателей шкал опросника качества жизни MOS SF-36 установлено, что после иссечения язвы с ПП по всем шкалам опросника балльная оценка выше, чем у пациентов после ушивания перфоративного отверстия, различия статистически достоверны: для шкал физическое функционирование (PF) $t = 7,5$, $p < 0,05$; ролевое функционирование (RP) $t = 5,4$, $p < 0,05$; боль (BP) $t = 5,0$, $p < 0,05$; общее здоровье (GH) $t = 6,2$, $p < 0,05$; жизнеспособность (VT) $t = 3,1$, $p < 0,05$; социальное функционирование (SF) $t = 3,9$, $p < 0,05$; эмоциональное функционирование (RE) $t = 5,4$, $p < 0,05$; психологическое здоровье (MH) $t = 3,3$, $p < 0,05$ (рис. 1). Показатели физического компонента здоровья (PH) и психического компонента здоровья (MH) также достоверно выше у пациентов, перенесших иссечение ПППЯ с различными видами ПП ($t = 6,9$, $p < 0,05$ и $t = 4,4$, $p < 0,05$, соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о более высоком качестве жизни пациентов после различных вариантов ПП.

Показатели качества жизни пациентов после РЖ были ниже показателей I и II

групп, в целом пациенты оставались трудоспособными и не нуждались в медицинской помощи.

Выводы

1. Непосредственные результаты открытых органосохраняющих операций (ушивание и иссечение с различными вариантами ПП) принципиально не отличаются по количеству осложнений и течению послеоперационного периода: продолжительности пареза кишечника, срокам активизации пациентов, длительности болевого синдрома, характеру температурной реакции, необходимости в госпитализации и средней продолжительности пребывания в РАО.
2. Непосредственные результаты ВЛС ушивания ПППЯ имеют преимущество в уменьшении болевого синдрома, длительности пареза кишечника, сроков активизации пациентов, средней продолжительности койко-дня в стационаре по сравнению с открытыми операциями.
3. РЖ в ближайшем послеоперационном периоде характеризуется длительным периодом реабилитации, увеличением числа послеоперационных осложнений (62,5%) и летальности (21,9%).
4. Отдаленные результаты комбинации ушивания ПППЯ по сравнению с иссечением язвенного субстрата с ПП и эрадикационной противоязвенной терапией с учетом комплаентности больного характеризуются большей частотой рецидивного язвообразования (до 64,8%) и стенозированием ВОЖ (до 16,7%), (рецидив выявлен у 15,5%, стенозирования не отмечено).
5. Качество жизни пациентов по шкале MOS SF-36 в отдаленные сроки после оперативного лечения ПППЯ с использованием иссечения язвенного субстрата с последующей ПП характеризуется лучшими показателями ($RH = 331,0 \pm 69,3$; $MH = 320,2 \pm 71,5$), чем

после ушивания ($RH = 242,6 \pm 66,8$; $MH = 261,6 \pm 69,5$), и коррелирует с данными эндоскопического и рентгенологического исследования. ■

Литература

1. Нечипоренко Е. И., Черепанин А. И., Антонов О. Н., Рыбальченко А. В. Клинико-диагностические особенности и лечение стенозирующих кровоточащих пилородуоденальных язв (обзор литературы). // *Московский хирургический журнал*. - 2010 г. - №6 (16). с. 35–39.
2. Дземешкевич С. Л., Черепанин А. И., Антонов О. Н., Рыбальченко А. В. Лечебно-диагностическая тактика при сочетанных осложнениях язвенной болезни. // *Материалы XVI юбилейной межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» ГБОУ ДПО ПИУВ Минздравсоцразвития России. Пенза 21 июня 2012 г.* с. 124–125.
3. Антонов О. Н., Рыбальченко А. В. Эволюция хирургического лечения перфоративных пи-лородуоденальных язв. // *Анналы хирургии*. - 2013 г. - №2. с. 22–28.
4. Черепанин А. И., Покровский К. А., Антонов О. Н., Рыбальченко А. В., Шеров Р. Р. Особенности кислотопродукции и патогенеза сочетанных осложнений у пациентов с пилори-ческими и препилорическими язвами желудка. // *Анналы хирургии*. - 2013 г. - №3. с. 42–45.
5. Черепанин А. И., Антонов О. Н., Негребов М. Г., Баулина Е. А., Рыбальченко А. В. Лечебно-диагностическая тактика при сочетании перфоративной язвы и пилородуоденального стеноза. // *Хирург*. - 2013 г. - №9. с. 49–55.

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Р. Р. ШЕРОВ, врач-хирург поликлиники МЕДСИ в Отрадном, аспирант кафедры Госпитальной Хирургии №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова;

А. И. ЧЕРЕПАНИН, д. м. н., профессор, главный специалист по направлению хирургия, заместитель главного врача клинической больницы №1 МЕДСИ в Отрадном.

Актуальность

Проблема лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК) — одна из наиболее актуальных в ургентной хирургии. Эндоскопический гемостаз — ключевое звено в диагностике и лечении ЯГДК. Широко используемые в клинике методы эндоскопического гемостаза (ЭГ) в полной мере не отвечают требованиям сочетания эффективности, безопасности и надежности — сохраняются высокие показатели общей и послеоперационной летальности как в нашей стране, так и во всем мире.

Ключевые слова: язвенные гастродуоденальные кровотечения, рецидив кровотечения, эндоскопический гемостаз.

За последние годы лечебная тактика при оказании медицинской помощи больным с ГДЯК претерпела некоторые изменения, связанные с этапной переоценкой эффективности роли и показаний к применению различных лечебных мероприятий. Начиная с 2003 года большинство хирургов специализированных центров по лечению желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) считают целесообразным выполнение экстренной операции при продолжающемся кровотечении в случае неэффективности эндоскопического гемостаза или возникновения технических затруднений в лечении рецидива кровотечения.

С целью выработки правильной тактики ведения пациентов и рационального использования ресурсов стационара важно разделение пациентов на группы по степени

риска рецидива кровотечения и летальности [24, 40], для чего в последнее время стали использовать шкалу оценки Rockall [37].

Рекомендуется при ГДЯК совместное лечение различными специалистами со своевременным привлечением специально подготовленного эндоскописта [22, 24]. Подобная тактика требует круглосуточной доступности подобных специалистов в связи с тем, что ранняя эндоскопия (выполненная в течение 24 часов после обращения пациента) является краеугольным камнем лечения пациентов ГДЯК и может улучшать отдельные результаты лечения (количество

крови и эритроцитов при наличии тахикардии, гипотензии или снижения уровня гемоглобина ниже 100 г/л [27], коррекция коагулопатии [23].

Ключевое место в комплексе лечебно-диагностических мероприятий занимает неотложная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), которая является основным методом диагностики источника, типа и характера кровотечения. Методы лечебной эндоскопии используются с целью временной, а в ряде случаев и окончательной, остановки кровотечения. Использование эндоскопических гемостатических манипуляций имеет

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА ГДЯК ДОЛЖНА ПРОВОДИТЬСЯ ПАРАЛЛЕЛЬНО С МЕРОПРИЯТИЯМИ, НАПРАВЛЕННЫМИ НА НЕОТЛОЖНУЮ СТАБИЛИЗАЦИЮ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА.

перелитой крови и длительность госпитализации) в случае пациентов, отнесенных к группе высокого риска. Целями ранней эндоскопии являются определение источника кровотечения, прогноза и проведение эндоскопического лечения при наличии показаний. Рекомендации по лечению касаются прежде всего первых 72 часов после поступления и эндоскопического обследования и лечения, так как риск повторного кровотечения наиболее высок именно в этот период [30, 31].

Первичная диагностика ГДЯК должна проводиться параллельно с мероприятиями, направленными на неотложную стабилизацию состояния пациента. При нестабильной гемодинамике показана катетеризация двух периферических вен, а у пациентов старшей возрастной группы с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы – центральный венозный доступ для контроля ЦВД. В целях поддержания адекватной способности крови к транспортировке кислорода, особенно у пожилых людей с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, следует рассмотреть возможность применения кислорода и переливания плазмы

целью избежать экстренных оперативных вмешательств и оперировать больных в плановом порядке или отказаться от нее [7, 17]. При язвенном гастродуоденальном кровотечении временного гемостаза удается достичь у 88–98% больных [4, 12, 39] [14, 19], уменьшить оперативную активность с 36,5% до 8,1%, при этом наблюдается тенденция к снижению общей смертности с 7,4% до 5,3% [11]. При отсутствии эффекта от такого воздействия появляется повод для обоснования показаний к операции [8, 24].

В настоящее время используют несколько основных способов эндоскопического гемостаза – медикаментозный, механический, физический, а также комбинированный [16, 40]. Выбор отдельного метода или их комбинации для конкретного больного осуществляется главным образом в соответствии с характеристиками источника кровотечения [10].

Постэндоскопическая тактика ведения пациентов с ГДЯК также зависит от результата проведенной эндоскопии [41]. Если источник кровотечения не выявлен, показано контрастное исследование ветвей чревного ствола. Если источник кровотечения обнаружен, но устойчивый гемостаз

во время эндоскопии не получен, требуется экстренное оперативное вмешательство. Если источник кровотечения обнаружен и эндоскопический гемостаз увенчался успехом, показано проведение медикаментозной терапии для профилактики рецидива кровотечения. Постэндоскопическое противорецидивное лечение должно быть направлено на поддержание гемодинамики и кислородной емкости крови на стабильно безопасном уровне, отмену НПВП и антикоагулянтов (там, где это возможно); подавление желудочной секреции и эрадикационную терапию.

чениями. Индивидуальная активно-выжидательная тактика дает возможность добиться стойкого гемостатического эффекта у 80,3% больных и снизить летальность при консервативном лечении до 2,3%. В то время как операции при продолжающемся кровотечении дают более высокую летальность, которая, по некоторым данным, составляет от 10,7 до 32% [1, 13].

В настоящее время при выборе тактики лечения больных с ГДЯК прежде всего необходимо учитывать клинико-эндоскопические критерии устойчивость гемостаза и степень кровопотери, а также возможности

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АКТИВНО-ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА ДАЕТ ВОЗМОЖНОСТЬ ДОБИТЬСЯ СТОЙКОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА У 80,3% БОЛЬНЫХ И СНИЗИТЬ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ДО 2,3%.

Ранее считалось, что рецидив кровотечения является абсолютным показанием к оперативному вмешательству. Lau et al. (2000) [31] опубликовали результаты исследования, в котором сравнивали исходы повторной эндоскопии и оперативного вмешательства на фоне рецидива. Авторы убедительно продемонстрировали преимущество консервативной тактики перед оперативным вмешательством в отношении количества осложнений без увеличения риска летального исхода. Летальность была высокой только при экстренном оперативном лечении рецидивных кровотечений. Высокий риск неудачи при повторной эндоскопической остановке кровотечения отмечен, например, при диаметре язвы более 2 см, локализации на малой кривизне желудка или на задней стенке ДПК, при наличии тяжелой сопутствующей патологии и возникновении гипотонии на фоне рецидивного кровотечения. Таким пациентам на фоне первого рецидива показано неотложное оперативное вмешательство.

Большинство современных хирургов не противопоставляют консервативный и хирургический способы лечения больных с язвенными желудочно-кишечными кровоте-

эндоскопической службы в выполнении эндоскопического гемостаза. Для пациентов с признаками нестабильного гемостаза и с большой степенью кровопотери риск раннего повторного кровотечения составляет 70–85%. При этом почти у 70% больных ранний рецидив кровотечения наступает в течение ближайших 12–48 часов. Все это должно учитываться при определении сроков оперативного лечения, поэтому выделяют экстренную и срочную операции при ГДЯК [18].

Основная задача оперативного вмешательства при ГДЯК состоит в спасении жизни пациента путем выполнения адекватного состояния больного объема операции, позволяющего устранить источник кровотечения, обеспечить надежный гемостаз и, по возможности, излечить от язвы желудка, двенадцатиперстной кишки или язвы гастроэнтероанастомоза [9].

Выбор хирургической тактики лечения больных с ГДЯК должен быть направлен на выполнение, по возможности, радикальной операции. Операцией выбора при язве желудка является его резекция, при язвах ДПК и препилорического отдела желудка — ваготомия с дренирующими

желудок вмешательствами, альтернативная операция — резекция желудка. При залуковичных язвах двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением, предпочтение отдают дренирующим желудок операциям с прошиванием кровоточащей язвы, дополненным стволовой ваготомией [6].

Оптимальным вмешательством при кровоточащих пептических язвах желудочно-кишечных соустьев следует считать стволовую ваготомию с прошиванием язвы (торакоскопическая наддиафрагмальная ваготомия допустима при состоявшемся кровотечении или после успешной эндо-

шить проблемы, связанные с нарушением моторики кишечника [25].

Гемостатическая терапия показана всем пациентам с ГДЯК. Она включает местное применение ингибиторов фибринолиза (аминокапроновой или транексамовой кислоты) и парентеральное введение активатора тромбопластина этамзилата [2]. Прием непрямых антикоагулянтов должен быть прекращен. Пациенты группы высокого риска тромбоэмболических осложнений (искусственный митральный клапан, фибрилляция предсердий в сочетании с клапанными пороками, механический

ОПЕРАЦИЕЙ ВЫБОРА ПРИ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА ЯВЛЯЕТСЯ ЕГО РЕЗЕКЦИЯ, ПРИ ЯЗВАХ ДПК И ПРЕПИЛОРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА — ВАГОТОМИЯ С ДРЕНИРУЮЩИМИ ЖЕЛУДОК ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ, АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ — РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА.

скопической остановки ГДЯК) [19, 14].

Паллиативные вмешательства в виде прошивания или иссечения язвы допустимы у больных, находящихся по разным причинам в крайне тяжелом состоянии [3, 29].

После радикальных органосохраняющих операций с прошиванием кровоточащей язвы и паллиативных вмешательств по поводу ГДЯК показана инфузионная антисекреторная терапия [5, 12].

В настоящее время уровень послеоперационной летальности при ГДЯК колеблется от 2,7 до 35,2% и обусловлен выбором сроков и вида операции [4, 15, 47].

С момента поступления в стационар и до проведения эндоскопии в большинстве случаев следует придерживаться режима «ничего per os». В дальнейшем такой режим стоит использовать, только если источник кровотечения не обнаружен, и в ближайшее время будет проведено повторное эндоскопическое исследование. В остальных случаях лучше воздержаться от жесткого ограничения приема пищи, особенно у пожилых пациентов, где важно возобновить базисную медикаментозную терапию сопутствующих заболеваний. Кроме того, раннее назначение диеты позволяет умень-

шить клапан с тромбоэмболическим эпизодом в анамнезе) должны быть переведены на гепарин под контролем АЧТВ (следует поддерживать АЧТВ не более чем в два раза выше нормы). Низкомолекулярные гепарины не используют при остром ЖКК, так как быстрое восстановление коагуляционной активности плазмы после их применения невозможно. При необходимости продолжать прием НПВП следует перевести пациента на селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 для восстановления синтеза простагландинов слизистой ЖКТ [25]. Инфузионная терапия показана всем пациентам в режиме «ничего per os» и при ограничении перорального приема лекарственных препаратов [24, 41]. После восполнения ОЦК объем инфузионной терапии вместе с поступлением жидкости через ЖКТ не должен превышать физиологической потребности, чтобы не вызвать нежелательной гемодилюции.

Эрадикация *Helicobacter pylori* является ключевым моментом профилактики рецидива ГДЯК. Предварительно проводится диагностика хеликобактерной инфекции (как неинвазивная, так и эндоскопическая), которая включает забор материала

для посева, гистологического исследования и проведение быстрого уреазного теста. Подавление хеликобактерной инфекции должно быть полным. Для этого используются комбинированные схемы антисекреторной и антибактериальной терапии: трехкомпонентная схема эрадикационной терапии (ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин, кларитромицин) и четырехкомпонентная схема (ИПП, тетрациклин, метронидазол и висмута субцитрат). Эрадикационная терапия может быть назначена эмпирически, а посева и определение чувствительности хеликобактеров к анти-

ложной терапии гиперацидных состояний. Однако проведение рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований продемонстрировало недостаточную эффективность этой группы антисекреторных препаратов в отношении снижения частоты рецидивов кровотечения. Основная причина низкой их эффективности заключается в быстром развитии десенситизации H₂-гистаминовых рецепторов при постоянном внутривенном введении препаратов и, как следствие, наступлении состояния тахифилаксии [33]. Кроме того, при любых режимах энтерального и парентераль-

ОСНОВУ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ СОСТАВЛЯЮТ ПРЕПАРАТЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ ВЫРАБОТКУ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ПЕПСИНА СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА.

биотикам обязательно проводить только при упорном персистировании инфекции после проведенного лечения [34].

Основу противорецидивной медикаментозной терапии составляют препараты, блокирующие выработку соляной кислоты и пепсина слизистой желудка. При язвенном кровотечении основная цель антисекреторной терапии состоит в увеличении рН желудочного содержимого до 7,0. Данный уровень рН обеспечивает качественный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и образование стабильного сгустка в поврежденном сосуде [65]. Необходимо постоянно поддерживать рН на этом уровне в течение всего периода повышенного риска рецидива кровотечения, который по разным данным составляет от 48 до 72 часов [33, 36].

Большую роль в этом играет сочетанное применение комбинированного эндоскопического гемостаза и антисекреторной терапии, что позволяет снизить уровень хирургической активности при ГДЯК, используя операцию только в случае неэффективности консервативной тактики [5, 12].

Для снижения кислотности многие годы парентеральное применение H₂-блокаторов считалось стандартом неот-

ного введения H₂-блокаторы не способны поддерживать рН желудочного содержимого на уровне выше 6,0 более 24 часов подряд [36]. Существуют также исследования, в которых длительное внутривенное введение H₂-блокаторов ассоциировалось с увеличением количества рецидивов кровотечения [32]. Так, по итогам национальной согласительной конференции «Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта», которая прошла 5–6 июня 2014 года в г. Воронеже, пациентам с ЯГДК не рекомендовано применение блокаторов H₂ гистаминовых рецепторов (ранитидина) в схеме консервативного лечения.

Появление ингибиторов «протонной помпы», напрямую блокирующих Na⁺ – H⁺ насос обкладочных клеток слизистой желудка, значительно изменило тактику лечения гиперацидных состояний [34, 28, 31]. J. Y. Lau et al. (2000) [31] продемонстрировали значительное снижение количества рецидивов при применении внутривенного омепразола после проведенного эндоскопического гемостаза у пациентов с выявленными большими СНК по сравнению с плацебо (6,7% против 22,5%) и циметидином (4% против 24%). Прерывистое болюсное

введение ИПП менее эффективно, чем постоянная струйная инфузия препарата, так как только в последнем случае возможно непрерывное поддержание рН желудочного содержимого на необходимом уровне. Скачкообразные изменения кислотности, наблюдаемые при болюсном введении препаратов, не препятствуют активации пепсина и негативному воздействию желудочного сока на формирование сгустка в аррозированной сосуде [26].

В настоящее время при ГДЯК рекомендована следующая схема введения ИПП [34, 28]: при высоком риске рецидива крово-

возраст выше 60 лет, геморрагический шок при поступлении, тяжелая сопутствующая патология. Прогностическое значение имеет и локализация язвы. В зонах расположения крупных сосудов (малая кривизна желудка или задняя стенка ДПК) кровотечение возобновляется чаще и быстрее приводит к рефрактерному шоку.

Динамический эндоскопический мониторинг над источником кровотечения в определенные промежутки времени, зависящие от его активности, позволяет помимо визуализации самого источника провести превентивный ЭГ в более ранние

ДИНАМИЧЕСКИЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ НАД ИСТОЧНИКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ПРОМЕЖУТКИ ВРЕМЕНИ, ЗАВИСЯЩИЕ ОТ ЕГО АКТИВНОСТИ, ПОЗВОЛЯЕТ ПОМИМО ВИЗУАЛИЗАЦИИ САМОГО ИСТОЧНИКА ПРОВЕСТИ ПРЕВЕНТИВНЫЙ ЭГ В БОЛЕЕ РАННИЕ СРОКИ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ РЕЦИДИВ КРОВОТЕЧЕНИЯ.

течения — Омепразол болюсно 80 мг в/в с последующей непрерывной инфузией со скоростью 8 мг/час в течение 72 часов. При низком риске рецидива кровотечения — Омепразол в/в 40 мг 2 раза в сутки в течение трех суток. Затем переходят на пероральный прием 20 мг/сут в течение 8 недель.

В отношении препаратов соматостатина нет четких доказательств их непосредственного влияния на частоту рецидивов и летальных исходов при ГДЯК, поэтому рутинное их применение не рекомендовано [24].

Неудача при проведении гемостаза ведет к развитию рецидивного кровотечения. Рецидив определен как эпизод повторного кровотечения, возникший во время текущей госпитализации после того, как исходное кровотечение было остановлено. Клинические симптомы рецидива — рвота кровью, кровавый стул, свежая кровь в назогастральном аспирате, гемодинамическая нестабильность/шок, снижение гемоглобина на 20 г/л и более в течение 24 часов [30, 38]. Рецидив встречается в 15–20% случаев и чаще всего развивается в течение первых 72 часов от момента остановки кровотечения [35]. Основные факторы риска —

сроки, дифференцировать рецидив кровотечения. Показанием к повторной динамической ЭГДС являются необходимость активного мониторинга источника кровотечения в связи с риском рецидива кровотечения [14, 20].

Временные промежутки для мониторинга кровотечения различаются в зависимости от предпочтений исследователей и составляют от 2 до 24 часов. По мнению Ю. Г. Шапкина и др. (2004) [21], эндоскопический осмотр должен проводиться ежедневно с интервалами 12 часов в первые сутки и 24 часа в последующие. Ю. М. Панцырев с соавт. [14] считают 12–24 часа временем, необходимым для подготовки больного к операции.

Эндоскопический мониторинг, который представил П. Д. Фомин и др. (2002), позволяет проводить повторные неоднократные эндоскопические гемостатические мероприятия с интервалом в 2–4 часа тем больным, которые отказались от операции или имеют высокую степень риска наркоза. Всем остальным больным рекомендуют выполнять эндоскопический контроль через 2–4 часа (Forrest IA), через 4–6 часов (Forrest IB, IIA, IIB), через 12–24 часа (Forrest IIC и III) [20].

Таким образом, ранняя эндоскопия, выполненная в течение 24 часов после обращения пациента, является краеугольным камнем лечения пациентов ГДЯК и может улучшать отдельные результаты лечения (количество перелитой крови и длительность госпитализации) в случае пациентов, отнесенных к группе высокого риска. Целями ранней эндоскопии являются определение источника кровотечения, прогноза и проведение эндоскопического лечения при наличии показаний.

Выводы

Самым распространенным методом эндоскопического гемостаза остается инъекционный, как в изолированном виде, так и в составе комбинированных методов. Большинство авторов считают, что комбинированные методы эндогемостаза эффективнее изолированных методов, но доступность некоторых методов эндогемостаза остается невысокой в связи со стоимостью оборудования и расходных материалов. Нет единого мнения, какой из методов комбинированного эндогемостаза следует использовать в лечении гастроудоденальных язвенных кровотечений. ■

Литература

1. Афендулов С. А. Превентивное хирургическое лечение язвенной болезни / *Вестник хирургии им. Грекова*. — 2006. — № 3. с. 18–23.
2. Бабкин О. В. Активная консервативная тактика лечения гастроудоденальных кровотечений у лиц пожилого возраста / *Медицинская помощь*. — 2001. — №4. с. 25–28.
3. Багненко С. Ф. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений / *Хирургия*. — 2011. — №4. с. 42–45.
4. Галлингер Ю. И., Годжелло Э. А., Хрусталева М. В. Современные возможности и перспективы внутриспросветной гастроинтестинальной эндоскопической хирургии / *Вестник хирургии им. Грекова*. — 2000. — №2. с. 19.
5. Гостищев, В. К. Острые гастроудоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике / *Сеченовский вестник*. — 2010. — №1. с. 29–35.
6. Ермолов А. С., Пинчук Т. П., Тетерин О. С. Выбор метода гемостаза при желудочно-кишечном кровотечении / *Эндоскопическая хирургия*. — 2012. — №3. с. 3–8.
7. Казымов И. Л. Лечение язвенных гастроудоденальных кровотечений / *Хирургия*. — 2007. — № 4. с. 22–27.
8. Короткевич А. Г. Ошибки эндоскопического гемостаза кровоточащих язв луковицы / А. Г. Короткевич // *Сб. тез. Рос. симпозиума по осложнениям эндоскопической хирургии*. — М., 2001. с. 196–197.
9. Красильников Д. М., Маврин М. И., Маврин В. М. *Атлас операций на желудке* / Учебное пособие. Д. М. Красильников. Казань, 1996. с. 92.
10. Крылов Ю. М. Сравнительная оценка эффективности методов эндоскопического гемостаза при язвенной болезни, осложненной кровотечением и синдроме Меллори-Вейсса: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. — 2000. с. 22.
11. Ларичев А. Б., Фавстов С. Е., Бахилина Б. Л. *Хирургические аспекты язвенного гастроудоденального кровотечения* / *Новости*

- хирургии. — 2013, Т. 21. — №6. с. 29–37.
12. Лебедев Н. В., Климов А. Е. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв / *Хирургия*. — 2009. — №2. с. 33–37.
 13. Малков И. С., Халикова Г. Р., Хамзин И. И. Об эффективности современных методов лечения больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / *Казанский медицинский журнал*. — 2010. — № 3. с. 362–366.
 14. Панцырев Ю. М., Михалев А. И., Федоров Е. Д. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв / *Хирургия*. — 2003. — № 3. с. 43–49.
 15. Репин В. Н. Хирургическая тактика и причины летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / *Хирургия*. — 2010. — №3. с. 27–30.
 16. Сажин В. П., Грыженко С. В., Сажин И. В. Эффективность комбинированного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / *Российский медицинский журнал*. — 2012. — № 2. с.48–51.
 17. Силуянов С. В. Инъекционные формы блокаторов желудочной секреции в профилактике рецидивов язвенных кровотечений / *Рус. мед. журн.* — 2007, Т. 15. — №4. с. 2211–2216.
 18. Сиразиев И. Ш., Фаррахов А. З., Зайнуллин И. В. Показания к ранней операции при острых гастродуоденальных кровотечениях / *Материалы Всероссийской конференции хирургов*. — Саратов, 2003. с. 148.
 19. Федоров Е. Д., Михалев А. И., Орлов С. Ю. Эндоскопическая диагностика и остановка острых гастродуоденальных кровотечений и прогнозирование риска их рецидива / *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2002. — № 1. с. 9–18.
 20. Фомин П. Д., Белый В. Я. Актуальные аспекты диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений / *Здоровье Украины*. — 2007. — №8. с. 41.
 21. Шапкин Ю. Г. Диагностика предрецидивного синдрома при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки / *Вестник хирургии им. Грекова*. — 2004, Т. 163. — № 1. с. 43–45.
 22. Adler D.G. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage / *Gastrointest Endosc.* — 2004. — Vol. 60. p. 497–504.
 23. Baradarian R. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality / *Am J Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. p. 619–622.
 24. Barkun, A. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / *Ann Intern Med.* — 2003. — Vol. 139. p.843–857.
 25. Gostout C. J. Gastrointestinal Bleeding in the Elderly Patient / *Am J Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95 (3). p. 590–595.
 26. Hamoui N. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete? / *Emerg Med Clin N.* — 2003. — Vol. 21. p.1017–1056.
 27. Hebert P. C. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care / *N Engl J Med.* — 1999. — Vol. 340. p.409–417.
 28. Khuroo M. S. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis / *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* — 2005. — Vol. 20. p. 11–25.
 29. Lassen, A. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study / *Am J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — № 5. p. 945–953.
 30. Lau J. Y. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer / *N. Engl J Med.* — 2000. — Vol. 343. p. 310–316.
 31. Lee JG. Recurrent bleeding: is the hemoclip an answer? / *Gastrointest Endosc.* — 2001. — Vol. 53 (2). p. 256–258.
 32. Levine J. E. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer / *Aliment Pharmacol Ther.* — 2002. — Vol. 16 (6). p. 1137–1142.
 33. McQuaid K. R. Peptic ulcer disease — bleeding, NSAIDS, and *Helicobacter Pylori*. What's the latest and greatest? / *Medscape* 2002.
 34. Oh D. S. Management of upper gastrointestinal bleeding / *Clin Farm Pract.* — 2004. — Vol. 6 (3). p. 631–645.
 35. Palmer K. R. British Society of Gastroenterology

- Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines / Gut. — 2002. — Vol. 51 (SupplIV); iv1–iv6.*
36. Rockall T. A. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage / *Gut. — 1996. — Vol. 38. p. 316–321.*
37. Saltzman J. R. Prospective trial of endoscopic clips versus combination therapy in upper GI bleeding (PROTECCT-UGI bleeding) / *Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — №7. p. 1503–1508.*
38. Schmulewitz N. Dieulafoy lesions: a review of 6 years of experience at a tertiary referral center / *Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — № 6. p. 1688–1694.*
39. Seves I. Prognostic value of the finding of blood/clots in the stomach at the emergency upper endoscopy / *Acta Med. Port. — 2002. — Vol. 15. — №6. p. 413–416.*
40. Theocharis, G. J. Changing trends in the epidemiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in a defined geographical area in Greece / *J. Clin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 42. p. 128–133.*
41. Zed P. J. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers / *Ann. Pharm. — 2001. — Vol. 35 (12). p.1528–1534.*

УСЛОВИЯ ПРИЕМА НАУЧНЫХ РАБОТ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК МЕДСИ»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию следует соблюдать следующие правила:

- Статья для публикации должна быть написана на русском языке и иметь реферат на русском языке;
- Статьи представляются в редакцию на электронном носителе или по электронной почте на адрес abramov.is@medsigroup.ru в прикрепленном файле в текстовом редакторе Word (не ниже Windows 2000). Текст должен быть оформлен шрифтом Times New Roman 12 кегля с полуторным интервалом и полями: сверху 20 мм, снизу 25 мм, слева 30 мм, справа 10 мм;
- Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней без пропусков и литературных добавлений;
- Объем статьи не должен превышать:
 1. Передовая статья, обзор, лекция – 20 страниц.
 2. Оригинальная статья – 12 страниц.
 3. Рекомендации для врачей – до 10 страниц.
 4. Рецензии, информация, хроника – 3 страницы.
- Статья должна иметь следующие разделы:

Титульный лист – включает название статьи, инициалы и фамилии

авторов, учреждение, из которого вышла работа;

Реферат – не более 200 слов, отражающих цель, основные методы исследований, важнейшие результаты;

Основной текст – включает следующие разделы: введение, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, выводы, библиографический список;

Таблицы – каждая таблица должна иметь номер и название. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер;

Рисунки – должны быть четкими, легко воспроизводимыми. Оригиналы макрофотографий предоставляются в формате tif или jpeg отдельными файлами. Подписи к рисункам (фотографиям) прилагаются на отдельном листе. В тексте необходимо указать место рисунка (фотографии) и его порядковый номер;

Библиографический список – библиографические описания источников в списке литературы располагаются в порядке их упоминания в тексте статьи и нумеруются арабскими цифрами. Библиографический список оформляется в соответствии с действующим ГОСТом. Ссылки на цитируемые работы в тексте

указываются в виде их порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Примеры:

Коновалов Г. А. 20-летний опыт применения иммуносорбции и реофереза в клинической практике. // Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии: материалы научно-практической конференции 23 – 24 мая 2007 г. М., 2007. с. 5.

Чучалин А. Г. табакокурение и болезни органов дыхания. «Вестник МЕДСИ», №1, 2008. с. 19 – 23.

- Статья должна быть тщательным образом проверена автором;
- Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых) допускается только с первоначальным указанием полного названия;
- Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и т. п.); названия лекарственных средств – Государственной Фармакопее, единицы физических величин – международной системе единиц (СИ);
- Данные об авторах (фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города, страны) предоставляются в редакцию с указанием адреса для переписки, номера телефона и e-mail для связи.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Грузинский пер., д. 3а
Телефон (495) 254-44-36,
факс (495) 254-44-93
E-mail: abramov.is@medsigroup.ru
По вопросам размещения
рекламы:
mendareva.nn@medsigroup.ru
Учредитель АО «ГК «МЕДСИ»
Тираж 850 экз.

Е. Д. Полтавец, *шеф-редактор*
О. С. Данилова, *ответственный секретарь*
К. А. Резаева, *редактор-корректор*
У. М. Чесноков, *дизайнер-верстальщик*
Е. В. Ланская, *фоторедактор, дизайнер-верстальщик*

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала «Вестник МЕДСИ» ссылка на журнал обязательна.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34959 от 13 января 2009 г.



ВИКЕЙРА ПАК – НЕПОДДЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 99,7% УВО у больных с генотипом 1b^{1,2,3}
- Высокая эффективность, подтвержденная в реальной практике^{4,5,6}
- Более 1500 пациентов, получивших лечение в РФ⁷
- Простой режим терапии⁸
- Все компоненты в одной упаковке⁹



Краткая инструкция по применению Викеяра Пак, апрель 2016

МНН: Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир. **Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство, код АТХ J05A. **Лекарственная форма:** набор таблеток, содержащий: Дасабувир — оральные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с гравировкой «AV2» на одной стороне, 250 мг; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «AV1» на одной стороне, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг. **Показания к применению:** хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином или без него. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викеяра Пак в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы и этнической принадлежности. **Противопоказания:** гиперчувствительность к омбитасвиру, паритапревиру, ритонавиру, дасабувиру или любым вспомогательным веществам препарата; средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (классы В и С по шкале Чайлд-Пью); противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викеяра Пак и рибавирина); одновременное применение с субстратами, индукторами, ингибиторами и препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, ингибиторами изофермента CYP2C8, препаратами, содержащими этилэтилстролонид, ингибиторами протеазы ВИЧ дарунавир/ритонавир и атазанавир/ритонавир в фиксированной комбинации, детский возраст до 18 лет, дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Вся информация по противопоказаниям приведена в полной инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** совместное применение препарата Викеяра Пак и флутиказона или других глюкокортикоидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, антиаритмическими препаратами, бепридиллом, дизопирамидом, флекаинидом, лидокаином (системное введение), мексилетином, пропафеноном, эритромицином, дабигатраном, дилтиаземом, флувастатином, сульфасалазином, тразодолом, фексофенадином, деферазироксом, терифлунонидом. **Беременность и лактация:** одновременный прием препарата Викеяра Пак с рибавирином противопоказан беременным, а также мужчинам, чьи партнерши беременны. Не следует применять схему лечения с использованием рибавирина до тех пор, пока непосредственно перед началом терапии не будет получен отрицательный результат теста на беременность. **Способ применения и дозы:** Викеяра Пак следует принимать внутрь во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи. Перед началом терапии препаратом Викеяра Пак необходимо исключить декомпенсацию функции печени на основании лабораторных и клинических признаков. Рекомендуемая доза препарата Викеяра Пак включает две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром) и одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером).

Генотип 1a, без цирроза	Викеяра Пак + рибавирин	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Викеяра Пак + рибавирин	24 недели*
Генотип 1b, без цирроза	Викеяра Пак	12 недель
Генотип 1b с циррозом	Викеяра Пак + рибавирин	12 недель

Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа.

* Схема применения препарата Викеяра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии. У пациентов после трансплантации печени курс терапии Викеяра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от генотипа ВГС 1 подтипа при нормальной функции печени и стадии фиброза по шкале METAVIR – 2 и менее. При применении препарата Викеяра Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. Дозы рибавирина, подобранные индивидуально и составили от 600 мг до 800 мг в день. У пациентов со ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 следует выполнять стандартные рекомендации по режиму терапии. Рекомендации по сопутствующей противовирусной терапии ВИЧ-1 представлены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами». **Пропуск приема препарата:** в случае пропуска приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир, назначенная доза может быть принята в течение 12 часов после запланированного времени. В случае пропуска приема таблетки, содержащей дасабувир, назначенная доза может быть принята в течение 6 часов после запланированного времени. В случае, если прошло более 12 часов с запланированного времени приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир или более 6 часов после запланированного времени приема таблетки, содержащей дасабувир, пропущенные дозы не принимаются, и пациент должен принять следующую дозу согласно обычному графику приема препарата.

Побочные действия: оценка безопасности основана на объединенных данных фазы 2 и 3 клинических испытаний более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викеяра Пак с рибавирином или без него. У пациентов, получающих препарат Викеяра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее часто наблюдавшимися побочными реакциями (более чем у 20 % пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1,2 % (25/2044), 1,3 % (27/2044) пациентов прервали (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов, 7,7 % (158/2044) пациентов потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций. Профиль безопасности препарата Викеяра Пак с рибавирином у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза. У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викеяра Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0,3 % (2/588), 0,5 % (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций. Во время пострегистрационного использования препарата Викеяра Пак были выявлены реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек), декомпенсация функции печени, печеночная недостаточность. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. **Лекарственные взаимодействия:** информацию о лекарственных взаимодействиях можно найти в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Викеяра Пак, указан в разделе «Противопоказания». **Особые указания:** в ходе клинических исследований препарата Викеяра Пак с рибавирином или без рибавирина примерно в 1 % случаев наблюдалось временное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4 недель терапии и, если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы, то необходимо повторно провести исследование и далее контролировать активность АЛТ таких пациентов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получают курс терапии препаратом Викеяра Пак, следует также проводить антитривиральную терапию, направленную на уменьшение риска развития резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1. Для пациентов с циррозом печени необходимо отслеживать появление клинических признаков декомпенсации функции печени, например, асцит, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен; лабораторные показатели функции печени, в том числе, концентрацию прямого билирубина, следует оценивать перед началом терапии и в течение первых 4 недель после начала лечения, а также при наличии клинических показаний отменить препарат Викеяра Пак у пациентов с признаками декомпенсации функции печени. Не требуется коррекция дозы препарата Викеяра Пак у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** пациенты должны быть проинформированы, что при применении препарата Викеяра Пак в сочетании с рибавирином наблюдалось нежелательное явление усталость. **Хранить** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «ЭббВи», Россия, 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 1. **Производитель:** Дасабувир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг; ЭббВи Айрланд НЛ БВ, Ирландия Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг; Фурнье Лабораториз Айрланд Лимитед, Ирландия, Эннгроув, Карригтвохилл, Ко. Корк, Ирландия. **Фасовщик:** ЭббВи Инк, США 32 N. Вокенан Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США. **Упаковщик и выпускающий контроль качества:** ЭббВи Инк, США 32 N. Вокенан Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США или ЗАО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Суванинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоновское, тел/факс (4942) 650-806.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002965 от 15.04.2016

Полную информацию о препарате можно найти в зарегистрированной инструкции по применению препарата Викеяра Пак или обратившись по адресу: 141400, Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, строение 5, тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

- Andreone P, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterol* 2014; 147:359–365
- Ferenci P, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370:1983–1992.
- Pooradad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973–1982.
- Londolo MC, et al. 41st Congreso Anual AEEH, 17-19 Feb. 2016, Madrid, España. P#114.
- Perello C, et al. 41st Congreso Anual AEEH, 17-19 Feb. 2016, Madrid, España. P#95.
- Christensen S, et al. German Hepatitis C Cohort (GECCO) CROI 2016; (poster presentation)
- По данным аудита фармацевтического рынка IMS Health и мониторинга тендеров Курсор за 2015-1 кв. 2016. Из расчёта 3 упаковки препарата Викеяра Пак на 1 пациента
- 12 недель +/- РВВ для большинства групп пациентов, 24 недели + РВВ для больных с ГТ 1 после трансплантации печени и ГТ1a с циррозом печени.
- * Схема применения препарата Викеяра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии.
- Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир



Высокие технологии
медицинской помощи



Клиника МЕДСИ на Пятницком шоссе

+ ПОЛИКЛИНИКА

Многопрофильное
лечебно-профилактическое
учреждение, оказывающее
полный спектр услуг по диагностике,
лечению и реабилитации



Современная диагностика



Собственная лаборатория
(анализы в любое время)



Консультации врачей
стационара



Без выходных и очередей

Мультидисциплинарный подход

Хирургическое и медикаментозное лечение
заболеваний с вовлечением всех необходимых
специалистов (мультидисциплинарный подход)

Симультанные операции

Симультанные операции: одновременное
хирургическое вмешательство на двух
и более органах

Fast-track-хирургия

Методика Fast-track-хирургии, или хирургии
«быстрого пути»: подготовка к операции за 1 день,
индивидуальный подбор анестезии,
минимальная инвазивность операции

Узнай больше

Круглосуточная
служба поддержки
и неотложной помощи



Бесплатный трансфер от метро
«Пятницкое шоссе»

(495) 7 800 500



Московская обл., Красногорский район,
пос. Отрадное, Пятницкое шоссе 6-ой км

www.meds.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА



МНОГИЕ ВИДЯТ «ТРУДНОГО» ПАЦИЕНТА, МЫ ВИДИМ ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗЛЕЧЕНИЯ



На правах рекламы

- ◆ Даклинза® – мощный пангенотипический ингибитор NS5A¹
- ◆ В комбинации с софосбувиром обеспечивает высокую частоту достижения УВО у пациентов с хроническим гепатитом С
 - ◆ 1 генотип²
 - ◆ 3 генотип^{3,4}
 - ◆ Цирроз печени (в т.ч. декомпенсированный)⁵
 - ◆ Ко-инфекция ВИЧ/ВГС⁶
 - ◆ После трансплантации печени⁵
- ◆ Более 13 500 пациентов, в том числе «трудных» для излечения, участвовали в клинических исследованиях с применением даклатасвира⁷

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Даклинза® 2. Sulikowski et al. N Engl J Med. 2014 Jan 16; 370(3):211-21. 3. Nelson et al. Hepatology. 2015; 61(4):1127-1135. 4. Leroy et al. Hepatology. 2016; 63(5):1430-1441. 5. Poordad et al. Hepatology. 2016 May; 63(5):1493-505. 6. Wyles et al. N Engl J Med. 2015; 373(8):714-725. 7. Clinical trial database. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed January 6, 2015.

Краткая информация о препарате Даклинза®*

Даклинза® Рег. номер: ЛП-003088. **Торговое наименование:** Даклинза®. **МНН:** даклатасвир. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит даклатасвира дигидрохлорид 33,00 мг или 66,00 мг соответственно (в пересчете на даклатасвир 30,00 мг и 60,00 мг). **Механизм действия:** ингибитор неструктурного белка 5A(NS5A). **Показания:** Лечение хронического гепатита С (ХГС) у взрослых в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС. **Противопоказания:** препарат не должен применяться в виде монотерапии; гиперчувствительность к даклатасвиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата; в комбинации с мощными индукторами изофермента CYP3A4; при наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** Совместное применение препарата Даклинза® с другими препаратами может привести к изменению концентрации как даклатасвира, так и действующих веществ других препаратов. **Особые указания:** препарат Даклинза® не должен использоваться в виде монотерапии. В целом в клинических исследованиях значительных различий в показателях безопасности и эффективности терапии среди пациентов с компенсированным циррозом и пациентов без цирроза не наблюдалось. Описаны случаи тяжелой брадикардии при совместном приеме даклатасвира, софосбувира и амилордона. Амилордон может приниматься совместно с даклатасвиром и софосбувиром, только если альтернативная антиаритмическая терапия противопоказана или не переносится (см. Инструкцию). **Лекарственные взаимодействия:** широкий спектр лекарственных взаимодействий (см. Инструкцию). **Способ применения и режим дозирования:** 60 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. **Побочные действия:** препарат Даклинза® применяется только в составе схем комбинированной терапии. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением софосбувира, асунапревара, пегинтерферона альфа и ребавирина, описаны в инструкциях по применению данных препаратов. **Срок годности:** 2 года.

Владелец РУ: Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

Информация о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс: +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

* Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.



Bristol-Myers Squibb

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9. Тел. +7 495 755 92 67
www.b-ms.ru www.hepatitc.ru