

Издательство Медиа Сфера

Общество специалистов
доказательной медицины

ФГБУ «Поликлиника №1»
Управления делами Президента РФ

«Доказательная гастроэнтерология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 4 раза в год.
Основан в 2011 году.

«*Dokazatel'naâ gastroenterologiâ*» (Evidence-based Gastroenterology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published by **MEDIA SPHERA Publishing Group**.
Founded in 2011.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: **РИНЦ (Российский индекс научного цитирования)**, **Ulrich's Periodicals Directory**, **Google Scholar**.

Издательство Медиа Сфера:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Адрес редакции:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Зав. редакцией О.Д. Изотова
Тел.: (495) 482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен
Издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, В.В. Карасева
Корректоры: А.К. Балихина,
Г.И. Федоровская



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
84557 — для индивидуальных подписчиков
84558 — для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8; тираж 1500 экз.
Усл. печ. л. XXX
Заказ XXXXXXXX
Отпечатано в типографии
ЗАО «Типография «Р-МАСТЕР»

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 2

3.2013

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.Л. Никонов
Ответственный секретарь К.В. Пюрвеева

А.Г. Автандилов
А.А. Будзинский
С.А. Булгаков
В.В. Власов
Е.С. Вьючнова
Н.И. Громова
К.Г. Гуревич
И.А. Егорова
И.О. Иваников
С.В. Кашин
Л.В. Кудрявцева
М.А. Ливзан
И.В. Маев
И.А. Морозов
А.М. Нечипай
М.Ф. Осипенко
Л.М. Рошаль
В.Г. Румянцев
А.В. Фарбер
А.В. Чжао
А.П. Эттингер
Н.Д. Ющук
Э.П. Яковенко

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Северцев А.Н.
Дистальная резекция *en bloc* поджелудочной железы и общей печеночной артерии: «модифицированная операция Appleby» (новое в хирургии)

Вьючнова Е.С., Дорофеева А.Н.
Механизмы нарушения сократительной активности кишечника при запорах и пути их коррекции

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Халиф И.Л., Шапина М.В.
Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа

КЛИНИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ

Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E., Mae Deiehl A., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J.
Диагностика и лечение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американской коллегии гастроэнтерологов

В ПОМОЩЬ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГУ

Фарбер А.В., Никонов Е.Л.
Тактика ведения пациентов с пептической язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Полунина Т.Е.
Билиарный сладж: алгоритмы диагностики, схемы терапии

Правила для авторов

ORIGINAL INVESTIGATIONS

3 *Severtsev A.N.*
Distal *en bloc* resection of the pancreas and common hepatic artery: «modified Appleby's operation» (a novel approach in surgery)

9 *Vyuchnova E.S., Dorofeeva A.N.*
Mechanisms of disturbed intestinal contractile activity associated with constipation and methods for its correction

SCIENTIFIC REVIEWS

16 *Khalif I.L., Shapina M.V.*
Biological (anti-cytokine) therapy of Crohn's disease: the effectiveness and the loss of response

CLINICAL MANUALS AND RECOMMENDATIONS

23 *Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E., Mae Deiehl A., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J.*
The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology

GUIDELINES FOR GASTROENTEROLOGISTS

44 *Farber A.V., Nikonov E.L.*
The strategy for the treatment of the patients presenting with peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection

57 *Polunina T.E.*
Biliary sludge: diagnostic algorithm and therapeutic regimen

64 Instructions to the authors

Дистальная резекция *en bloc* поджелудочной железы и общей печеночной артерии: «модифицированная операция Appleby» (новое в хирургии)

Проф. А.Н. СЕВЕРЦЕВ

ЗАО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва

Distal *en bloc* resection of the pancreas and common hepatic artery: «Modified Appleby's operation» (a novel approach in surgery)

A.N. SEVERTSEV

MEDSI Group closed joint-stock company, Moscow

Значительному числу больных с раком дистального отдела поджелудочной железы (ПЖ) отказывается в оперативном лечении из-за сосудистой инвазии чревного ствола и общей печеночной артерии. В 1953 г. L. Appleby предложил резекцию *en bloc* чревного ствола с дистальной резекцией ПЖ и тотальной гастрэктомией для лечения местно-распространенного рака желудка. Впоследствии эта операция была адаптирована к резекции опухолей тела и хвоста ПЖ (без гастрэктомии) и в 1991 г. получила название «модифицированная операция Appleby». В статье описан первый опыт применения данной операции в российской хирургии у двух пациентов. Дан подробный отчет об одной из выполненных операций с детальным обсуждением проблем, встречающихся при выполнении аналогичной операции у больных распространенным раком дистальных отделов ПЖ.

Ключевые слова: операция Appleby, поджелудочная железа, рак, резекция, печеночная артерия, чревный ствол.

Many patients presenting with distal pancreatic cancer are refused surgical treatment for fear of vascular invasion of the celiac trunk and common hepatic artery. In 1953, L. Appleby proposed *en bloc* resection of the celiac trunk together with the distal pancreatic resection and total gastrectomy for the management of regional stomach cancer. Later authors adapted the Appleby's approach for the resection of the tumours of the pancreatic head and tail (without gastrectomy). This method was later (in 1991) named after Appleby and is currently known as «modified Appleby's operation». The author reports the first experience with the use of this method in Russia (two patients). The detailed description of one of the operations is presented in conjunction with the discussion of the problems encountered during surgical treatment of the patients with regional (distal) pancreatic cancer.

Key words: Appleby's operation, pancreas, cancer, resection, hepatic artery, celiac trunk.

Введение

Поджелудочная железа (ПЖ) — это глубоко расположенная в организме человека анатомическая структура, выделить которую крайне сложно хирургически: верхушка хвоста ПЖ находится в труднодоступном анатомическом участке — воротах селезенки, а головка органа располагается позади желудка и поперечно-ободочной кишки. До начала прошлого века о физиологии этого органа было известно крайне мало. Реальные успехи в хирургии ПЖ были достигнуты только в XX веке на основании достижений, полученных из других разделов медицины (физиологии, радиологии, анестезиологии), и ведения периоперационного периода. Первоначально операции на ПЖ выполнялись на хвосте, и только потом хирурги перешли к более сложным операциям панкреатодуоденальной резекции. Одна из первых левосторонних резекций ПЖ была описана Trendelenburg в 1882 г. У больного посред-

ством дистальной панкреатэктомии и спленэктомии была удалена саркома ПЖ. К сожалению, пациент не выжил [1]. В 1889 г. X. Ruggi [2] успешно резецировал аденокарциному хвоста ПЖ, а годом позднее E. Briggs [3] — еще одну опухоль с благоприятным исходом. Другие ранние дистальные панкреатэктомии выполнялись Malthe в 1894 г., E. Tricomi в 1897 г. и H. Franke в 1901 г. [1, 4, 5].

В настоящее время основной хирургической патологией является рак ПЖ. К сожалению, в течение последних 20 лет прогноз при данной патологии остается неизменным [6]. Хирургические вмешательства при раке ПЖ, включающие панкреатодуоденальную резекцию, дистальную и/или тотальную панкреатэктомию, остаются лечением выбора. Полное (радикальное) удаление первичного опухолевого очага позволяет надеяться на благоприятное течение

e-mail: sev-alex@mail.ru

ние, если операция выполнена на ранней стадии опухолевого процесса [7]. Однако не все больные имеют раннюю стадию заболевания [8], что снижает вероятность излечения стандартными резекциями ПЖ большинства больных.

Несмотря на новые и весьма обнадеживающие успехи химиотерапии, а также общую тенденцию к более агрессивной хирургии (обширные резекции), отдаленный прогноз при раке (аденокарциноме) ПЖ остается плохим [9]. Двумя наиболее распространенными формами сосудистой инвазии опухоли дистального отдела ПЖ является вовлечение в опухолевый процесс чревного ствола и общей печеночной артерии. До недавнего времени подобная ситуация считалась абсолютным противопоказанием к резекции ПЖ. В 1953 г. L. Appleby [10] предложил резекцию *en bloc* чревного ствола с дистальной резекцией ПЖ и тотальной гастрэктомией при лечении местно-распространенного рака желудка. Эта операция была впервые адаптирована к резекции опухолей тела и хвоста ПЖ в 1976 г. Nimura [11]. В 1991 г. S. Hishinuma выполнил две дистальные панкреатэктомии с резекцией чревного ствола и сохранением желудка, получившие название «модифицированной операции Appleby» [9, 12].

Нами описано клиническое наблюдение «модифицированной операции Appleby» для распространенного дистального рака ПЖ с вовлечением печеночного кровотока. По данным центральной печати, этот тип операции не отражен в российской литературе, хотя ее описание важно для хирургов, сталкивающихся с распространенным раком ПЖ.

Цель данной статьи — описание первого опыта применения в российской хирургии «модифицированной операции Appleby» для распространенного дистального рака ПЖ с вовлечением печеночного кровотока.

Материалы и методы

В последние 10 лет нами выполнялось 15—20 дистальных резекций в год. К сожалению, в 2011—2012 гг. «модифицированная операция Appleby» была выполнена только двум нашим пациентам (оба случая были успешными). Далее представлено клиническое наблюдение, выполненное в 2011 г.

Предоперационная оценка

Больной Н., 45 лет, с диагнозом рак тела ПЖ после неoadьювантной химиотерапии гемцитабином был направлен на хирургическое лечение. Пациенту выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной полости. Выявлена распространенная опухоль, имелось подозрение на метастазы в печень (менее 3 узлов). Полный онкоскрининг не подтвердил наличия распространенного процесса (прорастания в соседние органы) и отдаленных метастазов в кости,

легкие и другие органы (кроме узлов, подозрительных на метастазы в печени). Лабораторные показатели были в пределах нормы, за исключением повышенных уровней СА 19-9 и СА 125. Подробная оценка последовательных срезов брюшной полости на КТ, выполненная перед операцией в динамике, свидетельствовала об уменьшении размера опухоли после химиотерапии с сохранением вовлечения в опухолевый процесс чревного ствола.

Интраоперационная оценка

Операция выполнена в плановом порядке 28 июля 2011 г. В ходе диагностической лапаротомии было выявлено, что опухоль ограничена пределами ПЖ и соседними близлежащими структурами. Признаки отдаленного метастазирования не подтверждены.

Операционная техника

На первом этапе операции выделяли общую печеночную и гастродуоденальную артерии до макроскопического уровня распространения опухоли. Согласно методикам, описанным в литературе, в ходе мобилизации чревного ствола неоднократно проверялась пульсация собственной печеночной артерии для достоверного подтверждения адекватного коллатерального кровотока через ветви верхней брыжеечной артерии [13—16]. Однако при временном пережатии общей печеночной артерии пульсация собственной печеночной артерии становилась заметно слабее. Это указывало на то, что коллатеральный кровоток через ветви *a. pancreaticoduodenalis* присутствует, но ослаблен. Наблюдения за пациентом с пережатой общей печеночной артерией (без ее пересечения) в течение 15, 30 и 60 мин показали, что наполнение собственной печеночной артерии постепенно восстановилось. Далее было выполнено туннелирование портальной вены с подтверждением отсутствия ее вовлечения в опухолевый процесс.

Следующим этапом выполняли мобилизацию *en bloc* дистальных отделов ПЖ и селезенки, окруженных «сосудистой петлей» (без пересечения сосудистых структур). Данная методика позволяет осуществить полный доступ к чревному стволу и корню верхней брыжеечной артерии более тщательно и достоверно. После полного контроля над всем сосудистым руслом ПЖ была пересечена справа от портальной вены. Селезеночная вена и левая желудочная артерия были также пересечены. Удаляемый хирургический комплекс на этом этапе оставался фиксированным к чревному стволу и общей печеночной артерии. Их пересечение позволяет тут же удалить хирургический комплекс. Данная методика предоставляет возможность максимально долго поддерживать печеночный артериальный кровоток.

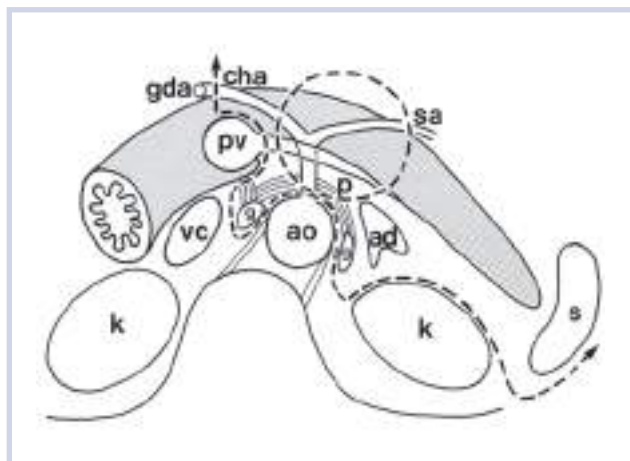


Рис. 1. Схема «модифицированной операции Appleby».

Пунктир — границы резекции в ходе операции. Стрелки — направление удаления органокомплекса. Пунктирный круг — участок сосудистой резекции. k — почка, vc — нижняя полая вена, ao — аорта, s — селезенка, ad — надпочечник, g — нервное сплетение, p — поджелудочная железа, pv — воротная вена, sa — селезеночная артерия, cha — общая печеночная артерия, gda — a. gastroduodenalis.

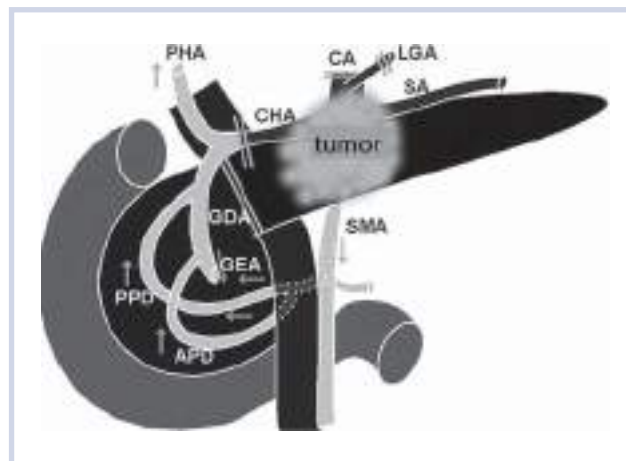


Рис. 2. Схема «модифицированной операции Appleby».

Двойные полосы — границы резекции в ходе операции. Стрелки — направление коллатерального кровотока после выполнения операции. PPD — a. pancreatoduodenalis posterior, APD — a. pancreatoduodenalis anterior, GEA — a. gastroepiploica anterior, GDA — a. gastroduodenalis, SMA — a. mesenterica superior, Tumor — собственно опухоль ПЖ, CA — чревный ствол, SA — селезеночная артерия, CHA — общая печеночная артерия, LGA — левая желудочная артерия, PHA — собственная печеночная артерия.

Удаление макропрепарата

Чревный ствол был пересечен, завершена резекция en bloc опухоли ПЖ, селезенки и чревного ствола. После этого был удален хирургический комплекс. Дренаж брюшной полости 19F («Ethicon. Inc.») был установлен в левые отделы брюшной полости.

Общая схема операции и ее отдельные этапы представлены на рис. 1—3.

Результаты

Пациент трансфузии крови не получал. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан на 12-е послеоперационные сутки. Дренаж брюшной полости удален на 3-и послеоперационные сутки. Выполнена послеоперационная ангио-КТ, результаты которой подтвердили нормальное функционирование печени и ее удовлетворительное кровоснабжение (рис. 4—5). Больной находился в удовлетворительном состоянии 6 мес после операции.

Обсуждение

Современный хирургический подход к левосторонней резекции ПЖ по поводу рака (методика дистальной резекции ПЖ, выполняемая автором статьи)

Методика дистальной резекции ПЖ разработана W. Mayo [17] в 1913 г. Крайне интимное вхождение селезеночной артерии и вены в ткань тела ПЖ делает мобилизацию блоком селезенку и хвоста ПЖ достаточно безопасной опцией. При этом перевязку

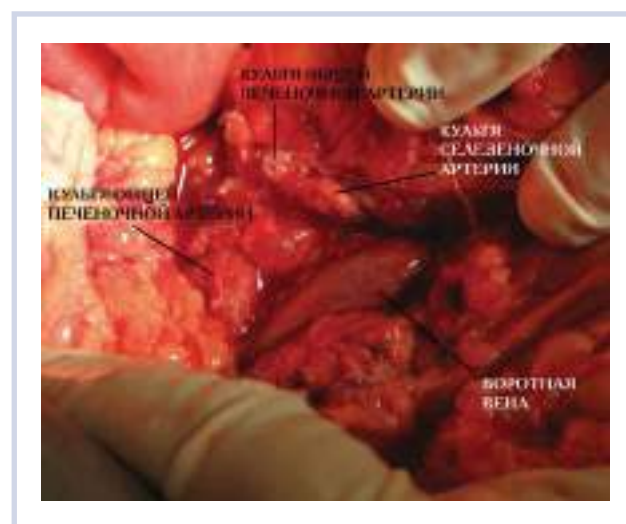


Рис. 3. «Модифицированная операция Appleby». Интраоперационный этап сосудистого пересечения (общей печеночной артерии).

селезеночной артерии и вены осуществляют около их отхождения и впадения соответственно. Несмотря на то, что при выполнении дистальной резекции железы по поводу доброкачественного заболевания селезенка часто может быть сохранена, с точки зрения онкологической радикальности, сохранение селезеночной артерии является опасным в случаях ее резекции по поводу рака. Именно поэтому спленэктомия является рутинной операцией при дистальной панкреатэктоми (как это описано в методике по Mayo и во всех последующих описаниях данной операции), при которых селезеночная артерия пересекается и перевязывается на раннем этапе опера-



Рис. 4. Послеоперационная компьютерная томография с сосудистым контрастированием «модифицированной операции Arpleby».

На рис. 4 и 5: стрелка — культя собственной печеночной артерии, наполнение которой идет через коллатерали верхней брыжеечной артерии.

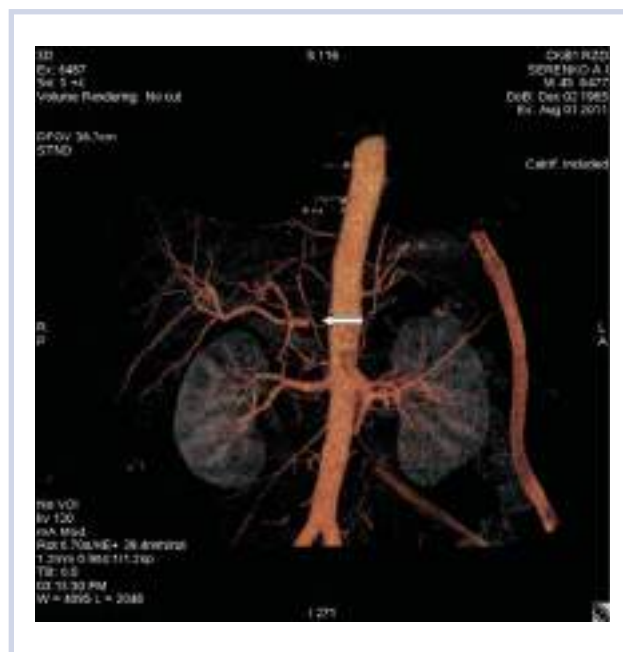


Рис. 5. Послеоперационная компьютерная томография с сосудистым контрастированием «модифицированной операции Arpleby» (3D-реконструкция).

ции. Используя эту простую и безопасную методику, можно успешно оперировать любого пациента.

При возможной резектабельности опухоли (данная ситуация окончательно может быть определена только в ходе собственно операции — мобилизации ПЖ), тонкоигольная аспирационная цитология в предоперационном периоде не рекомендуется, так как это приводит к потенциальному риску метастазирования по ходу пункционного тракта [18].

Доступ в брюшную полость осуществляется через срединный разрез. Однако возможен и билатеральный субкостальный доступ, который в ряде медицинских центров считается более предпочтительным. Далее выполняется тщательная ревизия всех органов и тканей брюшной полости для выявления диссеминации опухолевого процесса (метастазов). Желудочно-толстокишечная связка рассекается между зажимами. Все визуализируемые селезеночно-толстокишечные спайки также тщательно рассекаются (обычно без риска развития кровотечения). При этом правая *a. gastroepiploica* сохраняется, так как она обеспечивает кровоснабжение сальника. Короткие желудочные сосуды пересекаются. После полного раскрытия малого сальника можно достоверно определить края ПЖ. Если ранее не было выявлено распространения опухоли в других, ранее обследованных отделах брюшной полости, важным моментом является выявление метастатических участков на дорсальной серозной поверхности желудка или других перитонеальных поверхностях ма-

лого сальника. Другая зона, которую нужно тщательно оценить, — это связка Трейца, так как опухоли тела ПЖ могут вовлекать в процесс 4-ю порцию двенадцатиперстной кишки. Следует помнить, что вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов часто обнаруживается даже при маленьких размерах рака ПЖ [19], поэтому обязательным является диссекция лимфатических узлов вокруг чревной артерии.

Следующим этапом операции является определение вероятного сосудистого вовлечения опухоли, которое может привести к отмене дальнейших этапов операции и выполнения резекции. Интраоперационный ультразвук помогает определить взаимоотношение опухоли и сосудов. Если вовлечение подтверждено, резекция не должна выполняться. Эта оценка начинается с определения взаимоотношения опухоли с чревным сплетением и его ветвями. Вовлечение лимфатических узлов вокруг чревного ствола не является противопоказанием для резекции (также подтверждено, что вовлечение чревного ствола или общей печеночной артерии не снижает вероятность отдаленной выживаемости) [19—20]. Далее осуществляется диссекция воротной вены над и под железой, после чего освобождается дорсальная часть ПЖ. Для того чтобы снизить риск кровотечения, швы накладываются справа и слева сразу от портальной вены через верхний и нижний края ПЖ, включая 1 см собственно ткани ПЖ, и туго затягиваются. ПЖ пересекается над портальной

венной с помощью ножа, диатермокоагуляции или степлера, а культя пересеченной железы сверху дополнительно ушивается. Если есть сомнения, ткань края культи исследуют с помощью срочной гистологии. Мобилизация каудальной поверхности тела ПЖ от забрюшинных отделов осуществляется для определения взаимоотношения опухоли и верхней брыжеечной артерии. Селезеночная артерия пересекается максимально близко к чревному стволу, а селезеночная вена — сразу же перед соединением с нижней брыжеечной веной. Если это позволяет радикальность операции или если впадение вены находится далеко справа, выполняют близкое лигирование с соединением селезеночной и верхней брыжеечной венами. Обычно нижняя брыжеечная вена может быть сохранена, но при необходимости возможно ее пересечение без риска дополнительных осложнений.

После этого отсеченный конец тела или хвоста ПЖ отводится вверх с использованием зажимов или наложенных швов. Железа вместе с приблизительно 1 см ретроперитонеальной клетчатки (толщина удаляемой ткани) одновременно удаляются с селезеночной артерией и селезеночной веной из панкреатического ложа. Все мелкие сосуды по ходу удаления блока тканей перевязываются. Если дальнейшую латеральную диссекцию сложно выполнить технически, селезенка вывихивается в операционную рану и максимальная дистальная часть хвоста ПЖ иссекается из панкреатического ложа с использованием этого доступа. Если предоперационная эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография не осуществлялась, «нежную» проверку проксимального отдела панкреатического протока (в культе ПЖ) для подтверждения его проходимости проводят с помощью пуговчатого зонда.

По нашему мнению, обработка культи ПЖ остается проблемой, полностью не разрешенной. Рутинное дренирование по Ру петлей тощей кишки одни хирурги рекомендуют проводить [21—22], другие — нет [23—24]. Механическим швом укрытие панкреатической культи приемлемо [21, 23—29] (но, согласно нашему опыту, нежелательно, поскольку вызывает раздавливание значительной части ткани ПЖ по ходу наложения механического шва), как и стандартное ушивание [30]. Однако ни та, ни другая методика не доказала своего превосходства. Учитывая, что панкреатикоеюностомия по Ру повышает продолжительность операции, но реально не решает проблему несостоятельности культи (подтекания панкреатического сока) [28], ее следует считать операцией резерва для больных с расширенным протоком или стриктурой в головке ПЖ. Закрытое дренирование рутинно осуществляется около укрытого конца ПЖ (раневого поверхности ПЖ), а дренаж не удаляется до тех пор, пока больной не сможет, по крайней мере, выпивать доста-

точное количество жидкости для того, чтобы стимулировать экзокринную секрецию.

Убедительные данные, подтверждающие необходимость выполнять обширную лимфодиссекцию забрюшинного пространства при аденокарциноме тела или хвоста ПЖ, отсутствуют, поэтому данный вопрос остается неразрешенным. Однако значительное число регионарных лимфатических узлов будет всегда включаться в макропрепарат в ходе диссекции чревного ствола и спленэктомии.

Предварительные данные

Имеются сообщения по отдаленным результатам «модифицированной операции Appleby», выполненной для распространенного дистального рака ПЖ с вовлечением чревного ствола [31—33]. Одновременно по перспективным отдаленным результатам установлено, что эта операция эффективна для контроля болей в брюшной полости и пояснице при вовлечении чревных нервных ганглиев опухолями ПЖ [16]. Кроме того, в ряде исследований сделано заключение, что резекции R0 связаны с существенным выживанием больных по сравнению с паллиативной химиотерапией, а выживаемость и послеоперационные осложнения практически полностью соответствовали имеющимся при стандартных дистальных резекциях ПЖ [31, 34].

Анатомические особенности и обоснование

Анатомическим обоснованием для выполнения данной операции является наличие коллатерального кровообращения между верхней брыжеечной артерией и гепато-панкреато-билиарной системой при неповрежденной панкреатикодуоденальной аркаде. Начиная с первой работы L. Appleby, главной проблемой при подобной операции является обязательное сохранение печеночного артериального кровотока. Хотя некоторые авторы считают, что собственно артериальный печеночный кровоток артерии не важен для функционирования печени и артерия может быть свободно пересечена, если портальная вена не затронута опухолью, тем не менее, печеночное артериальное кровоснабжение следует рассматривать как важный источник кислорода для печеночного метаболизма [31].

Технические особенности

В данном случае коллатеральный кровоток ветвями *a. pancreaticoduodenalis* гарантировал достаточное артериальное кровоснабжение печени.

Заключение

К настоящему времени дано достоверное обоснование выполнения расширенной резекции ПЖ при ее дистальном раке с вовлечением крупных сосудистых структур. «Модифицированная операция Appleby» может быть успешно выполнена с явными

онкологическими преимуществами по сравнению со стандартными паллиативными операциями, при этом обеспечивая уменьшение болевого синдрома. Обязательным условием является то, что она должна выполняться только для специализированной, хорошо подобранной группы больных, в специализированных центрах хирургами, имеющими значи-

тельный опыт в хирургической панкреатологии. Крайне важным является сохранение печеночного артериального кровотока во избежание печеночных осложнений, таких как некроз печени и ее абсцедирование, некроз желчного пузыря, острый холецистит и др. [11, 35].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ceccherelli A.* La chirurgie du pancreas. XIIIe Congres International de Medecine, Paris 1990; 10: 159.
2. *Ruggi X.* Intorno ad un caso di carcinoma primitivo del pancreas, curato e guarito con l'asportazione del tumore. *G Int Sci Med* 1980; 12: 81.
3. *Briggs E.* Tumor of the pancreas, laparotomy, recovery. *St Louis Med Surg J* 1890; 58: 154.
4. *Franke H.* Uber die Extirpation der krebsigen Bauchspeicheldruse. *Arch Klin Chir* 1901; 64: 364.
5. *Tricomi E.* Contributo clinico alla chirurgia del pancreas. *Riforma Med* 1899; 4: 483.
6. *Mendieta Zeron H., Garcia Flores J.R., Romero Prieto M.L.* Limitations in improving detection of pancreatic adenocarcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 657–668.
7. *Raut C.P., Tseng J.F., Sun C.C.* Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 246: 52–60.
8. *Mackenzie R.P., McCollum A.D.* Novel agents for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9 (10): 1473–1485.
9. *Gagandeep S., Artinyan A., Jabbour N., Mateo R., Sher L., Genyk Y., Selby R.* Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation. *Am J Surg* 2006; 192: 330–335.
10. *Appleby L.* The celiac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 1953; 6: 704–707.
11. *Kondo S., Katoh H., Hirano S., Ambo Y., Tanaka E., Okushiba S., Morikawa T.* Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 101–106.
12. *Hishinuma S., Ogata Y., Tomikawa M., Ozawa I.* Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 743–749.
13. *Hirai I., Kimura W., Kamiga M., Mizutani M., Takeshita A., Watanabe T., Fuse A.* The significance of intraoperative Doppler ultrasonography in evaluating hepatic arterial flow when assessing the indications for the Appleby procedure for pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12 (1): 1255–1260.
14. *Machado M.A., Herman P., Montagnini A.L., Costa M.L., Nishinari K., Wolosker N., Machado M.C.* A new test to avoid arterial complications during pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1671–1673.
15. *Sasson A.R., Hoffman J.P., Ross E.A., Kagan S.A., Pingpank J.F., Eisenberg B.L.* En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 147–157.
16. *Wu Y.L., Yan H.C., Chen L.R., Gao S.L., Chen J., Dong X.* Extended Appleby's operation for pancreatic cancer involving celiac axis. *J Surg Oncol* 2007; 96: 442–446.
17. *Mayo W.J.* The surgery of the pancreas. *Ann Surg* 1913; 63: 145–150.
18. *Lundstedt C., Stridbeck H., Andesson R., Tranberg K.G., Andrén-Sandberg Á.* Tumor seeding occurring after fine-needle biopsy of abdominal malignancies. *Acta Radiol* 1991; 32: 518–520.
19. *Brennan M.F., Moccia R.D., Klimstra D.* Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg* 1996; 223: 506–511.
20. *Pitt H.A., Nordback I.H.* Resection of the distal pancreas. In Howard J., Idezuki Y., Ihse I., Prinz R. (eds). *Surgical Diseases of the Pancreas*. 3 ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1998; 579–585.
21. *Du Val M.K.* Caudal pancreaticojejunostomy for chronic relapsing pancreatitis. *Ann Surg* 1954; 140: 775–785.
22. *Longmire W.P., Jordan P.H., Briggs J.D.* Experience with resection of the pancreas in the treatment of chronic relapsing pancreatitis. *Ann Surg* 1956; 144: 681–695.
23. *Aldridge M.C., Williamson R.C.* Distal pancreatectomy with and without splenectomy. *Br J Surg* 1991; 78: 976–979.
24. *Shankar S., Theis B., Russel R.C.* Management of the stump of pancreas after distal pancreatic resection. *Br J Surg* 1990; 77: 541–544.
25. *Anderson D.K., Bolman R.M. 3rd, Moylan J.A. Jr.* Management of penetrating pancreatic injuries: Subtotal pancreatectomy using the auto suture stapler. *J Trauma* 1980; 20: 347–349.
26. *Fitzgibbons T.J., Yellin A.E., Maruyama M.M., Donovan A.J.* Management of the transected pancreas following distal pancreatectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 225–231.
27. *Lansing P.B., Browder I.W., Harkness S.O., Kitahama A.* Staple closure of the pancreas. *Am Surg* 1983; 49: 214–217.
28. *Patcher H.L., Pennington R., Chassin J., Spencer F.C.* Simplified distal pancreatectomy with the auto suture stapler: Preliminary clinical observations. *Surgery* 1979; 85: 166–170.
29. *Scott-Conner C.E., Dawson D.L.* Technical considerations in distal pancreatectomy with splenic preservation. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 451–454.
30. *Sadek S., Holdsworth R., Cushieri A.* Experience with pancreatic banding: Results of a simple technique for dealing with the pancreatic remnant after distal partial pancreatectomy. *Br J Surg* 1988; 75: 486–487.
31. *Hirano S., Kondo S., Hara T., Ambo Y., Tanaka E., Shichinohe T., Suzuki O., Hazama K.* Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 2007; 246: 46–51.
32. *Ozaki H., Kinoshita T., Kosuge T., Yamamoto J., Shimada K., Inoue K., Koyama Y., Mukai K.* An aggressive therapeutic approach to carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 1996; 77: 2240–2245.
33. *Yekebas E.F., Bogoevski D., Cataldegirmen G., Kunze C., Marx A., Vashist Y.K., Schurr P.G., Liebl L., Thielges S., Gawad K.A., Schneider C., Izbicke J.R.* En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels. *Ann Surg* 2008; 247: 300–309.
34. *Ishikawa O., Ohigashi H., Imaoka S., Furukawa H., Sasaki Y., Fujita M., Kuroda C., Iwanaga T.* Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215: 231–236.
35. *Konishi M., Kinoshita T., Nakagori T., Inoue K., Oda T., Kimata T., Kikushi H., Ryu M.* Distal pancreatectomy with resection of the celiac axis and reconstruction of the hepatic artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 183–187.

Механизмы нарушения сократительной активности кишечника при запорах и пути их коррекции

К.М.Н., доц. Е.С. ВЬЮЧНОВА*^{1,2}, А.Н. ДОРОФЕЕВА²

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; ²ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Москва

Mechanisms of disturbed intestinal contractile activity associated with constipation and methods for its correction

E.S. V'YUCHNOVA^{1,2}, A.N. DOROFEEVA²

¹State budgetary educational institution of higher professional education «A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University», Russian Health Ministry; ²Federal state budgetary facility «Polyclinic № 1 of the General Management Department of Presidential Administration», Moscow

В статье освещены особенности регуляции моторики кишечника, классификация запоров по механизмам нарушения двигательной активности кишечника и место стимулирующих слабительных в их лечении, а также общепринятые стандарты лечения запоров, основанные на механизмах нарушения сократительной активности кишечника.

Ключевые слова: запор, стимулирующие слабительные, Дульколак, Гутталакс.

This publication highlights peculiar features of regulation of intestinal motility and presents the classification of constipation by the mechanisms of disturbances of intestinal contractile activity. The role of stimulant purging agents in the treatment of constipation is discussed in conjunction with the universally accepted standard methods for the management of constipation taking advantage of the mechanisms of disturbances of intestinal contractile activity.

Key words: constipation, stimulant laxatives, dulcolax, guttalex.

На приеме у гастроэнтеролога пациенты часто предъявляют жалобы на такую деликатную проблему, существенно нарушающую качество жизни, как запор. По данным последнего популяционного исследования МУЗА, проведенного в 2011 г. в Москве, распространенность запоров, классифицируемых в соответствии с Римскими критериями III, составляет среди взрослого населения 16,5%. Частота запоров последовательно увеличивается с возрастом и среди 18–24-летних составляет 3,6%, 45–54-летних — 17,8%, а у пациентов старше 65 лет возрастает до 32,8%. Гендерные различия (женщины/мужчины) встречаемости запоров составляют в общем 2,1 (в группе лиц 18–24 лет — 1,2, 25–34 лет — 2,4, 35–44 лет — 2,1, 45–54 лет — 3,2, 55–64 — 1,9, от 65 лет и старше — 2,7) [1]. Сложной проблемой остается выбор эффективной терапии, учитывая возраст пациента, сопутствующие заболевания, механизм развития запора, и основываясь на европейских стандартах подходов к лечению данного заболевания. Для решения вопроса лечения запора и выбора слабительного препарата необходимо понимание нарушения физиологических механизмов двигательной активности кишечника.

Констипация (запор) — патологическое состояние кишечника, отражающее нарушение его мотор-

но-эвакуаторной функции, развивающееся как первично на фоне функциональных расстройств или идиопатически, так и вторично вследствие поражения анатомо-функциональных структур толстой кишки, при патологии органов пищеварения, неврологических, эндокринных и метаболических заболеваниях. Регуляция перистальтической активности кишки обеспечивается миогенным, энтеральным механизмами, центральной и вегетативной нервной системой, гуморальные механизмы реализуются посредством гормонов энтерального и неэнтерального происхождения, моторная активность зависит также от влияния желчных кислот, пищеварительных секретов, состава и метаболитов кишечной микрофлоры, компонентов пищи [2]. Если пища содержит грубые частицы или жиры, например, изделия из муки грубого помола, отруби, овощи, фрукты с высоким содержанием клетчатки, то двигательная активность кишки увеличивается. На моторику кишечника стимулирующее влияние также оказывают слабые растворы кислот, щелочи и соли [2, 3]. В основе *миогенного механизма* регуляции моторики кишечника лежит способность миоцитов

*e-mail: es.vyuchnova@gmail.com

реагировать сокращением на растяжение. При сокращении продольных мышечных пучков происходит растяжение циркулярных мышечных волокон, которые реагируют на механическое воздействие сокращением. Возбуждение с одного миоцита на другой легко передается с помощью нексусов — участков тесного контакта мембран находящихся рядом миоцитов, имеющих низкое электрическое сопротивление (рис. 1). **Энтеральный механизм** нервной регуляции моторики кишки реализуется путем взаимодействия нейронов интрамуральных ганглиев: сенсорных, промежуточных (интернейронов) и эфферентных, являющихся структурной основой местных рефлексов. При локальном раздражении механо- и хеморецепторов слизистой оболочки кишки возникает сокращение циркулярных мышц выше стимуляции и их расслабление ниже места раздражения, что способствует перемещению химуса в каудальном направлении. При этом возбуждение от раздраженных рецепторов передается к сенсорным нейронам подслизистого сплетения, а по их аксонам — к интернейронам, которые передают возбуждение к исполнительным (эфферентным) нервным клеткам (рис. 2 и 3). Проксимальнее от места раздражения возбуждаются холинергические нейроны, вызывающие сокращение циркулярных мышц, а дистальнее от места стимуляции приводятся в действие пептидергические тормозные нервные клетки, которые тормозят циркулярные мышечные пучки. В окончаниях аксонов этих нейронов выделяются тормозные медиаторы: вазоинтестинальный пептид (ВИП) и аденозинтрифосфат (АТФ), которые вызывают гиперполяризацию мембраны миоцитов [2]. **Гуморальные механизмы** влияния на моторную активность толстой кишки реализуются через гастрин, холецистокинин и кортизон, которые стимулируют моторику толстой кишки, а адреналин, серотонин, секретин, ВИП и глюкагон тормозят ее (табл. 1). Характер сокращений и их координация зависят от влияния эфферентных нейронов интраорганной нервной системы и вегетативного отдела центральной нервной системы. Местные рефлексы при раздражении механорецепторов толстой кишки усиливают ее моторику, а раздражение механорецепторов только прямой кишки приводит к торможению двигательной активности толстой и тонкой кишки, предотвращая ее переполнение каловыми массами. Стимуляция парасимпатических нервов (блуждающего и тазового) увеличивает частоту и амплитуду сокращений мышц толстой кишки, а раздражение симпатических нервных волокон, выходящих из верхнего и нижнего брыжеечного сплетений, оказывает противоположный эффект [2]. В последние годы большое внимание уделяется нарушению равновесия в состоянии парасимпатической и симпатической нервной системы при запоре и других состояниях, в частности, при бронхо-

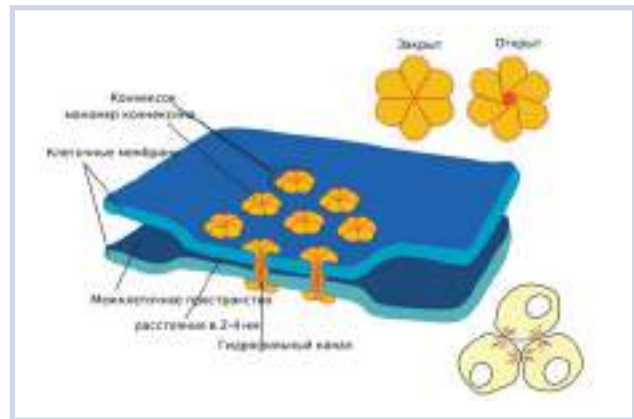


Рис. 1. Нексус (<http://ru.wikipedia.org/>).

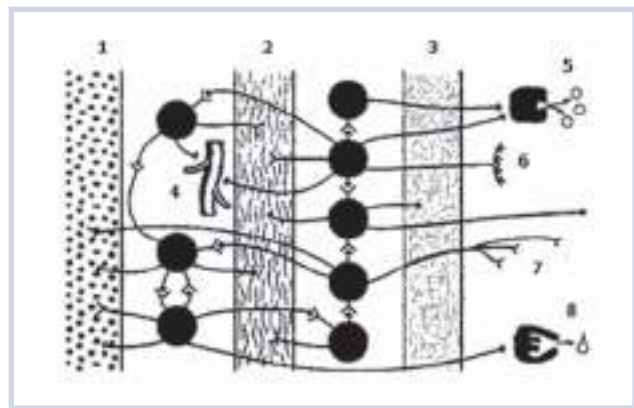


Рис. 2. Мышечно-подслизистое нервное сплетение [20].

1 — продольный мышечный слой, 2 — циркулярный мышечный слой, 3 — мышечный слой слизистой оболочки, 4 — кровеносные сосуды, 5 — эндокринные клетки, 6 — механо- и хеморецепторы, 7 — хеморецепторы, 8 — секреторные клетки.

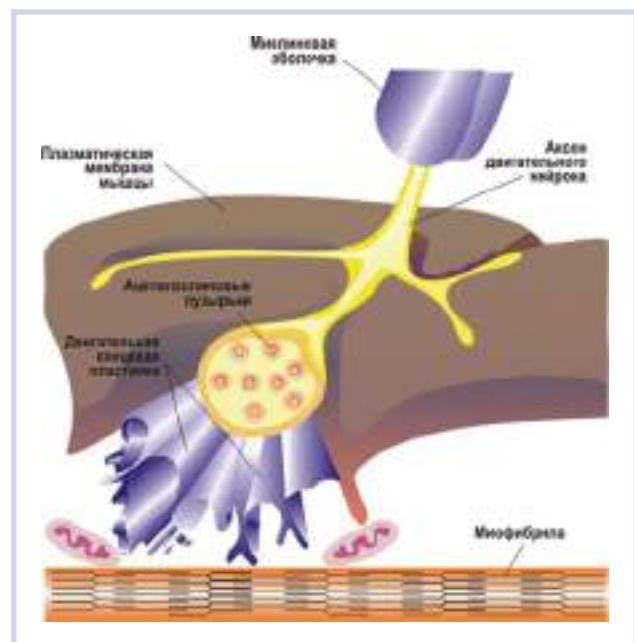


Рис. 3. Нервно-мышечный синапс (http://www.medbiol.ru/medbiol/phis_ner/000228d7.htm#00018570.htm).

Таблица 1. Гормоны пищеварительной системы, действующие на перистальтику

Стимулируют моторику	Замедляют моторику
Гастрин, холецистокинин, мотилин, кортизон	Гастроингибирующий пептид, ВИП, панкреатический полипептид, адреналин, глюкагон, секретин, серотонин

обструкции, гастроэзофагеальном рефлюксе, риносинусите, сердечно-сосудистых заболеваниях. При синдроме раздраженного кишечника с запором отмечаются нарушения парасимпатической нервной регуляции [3].

Выделяют две группы рефлексов — моторные и тормозные. Гастродуоденальный, гастроеюнальный и гастроилеоцекальный моторные рефлексы возникают в ответ на раздражение механорецепторов наполненного пищей желудка и имеют две компоненты: одна из них реализуется через энтеральную нервную систему, другая — через центр блуждающего нерва. Раздражение механо- и хеморецепторов слизистой оболочки тонкой кишки порцией химуса вызывает кишечно-кишечный моторный рефлекс, который выражается в усилении двигательной активности участков кишки, расположенных каудальнее места раздражения. Кишечно-кишечный моторный рефлекс тоже имеет две компоненты — местную и центральную, осуществляемую через ядро блуждающего нерва. Тормозные рефлексы выражаются в угнетении моторики тонкой кишки и других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При сильном раздражении механорецепторов кишечника возникает ослабление моторики ЖКТ за счет возбуждения спинальных центров чревного нерва (кишечно-кишечный тормозной рефлекс). В физиологических условиях он предотвращает поступление в нижележащие отделы кишечника недостаточно переработанных порций химуса. Аналогичный характер имеет прямокишечно-кишечный тормозной рефлекс, который реализуется через спинальный центр чревного нерва и обуславливает угнетение моторики тонкой и толстой кишки в ответ на раздражение механорецепторов прямой кишки при ее переполнении каловыми массами, что уменьшает поступление химуса в конечный отдел толстой кишки до ее освобождения от каловых масс [2].

Двигательная активность толстой кишки представлена сегментарными непропульсивными сокращениями: *большими и малыми маятникообразными движениями*, а также *пропульсивными* перистальтическими сокращениями. Начальным отделам толстой кишки свойственны очень медленные *малые маятникообразные сокращения*, которые способствуют перемешиванию химуса, что ускоряет всасывание воды. В поперечной ободочной и сигмовидной кишке наблюдаются *большие маятникообразные сокращения*, вызванные возбуждением большого количества продольных и циркулярных мышечных

пучков, что способствует перемешиванию и продвижению химуса. Медленное перемещение содержимого толстой кишки в дистальном направлении осуществляется благодаря редким перистальтическим волнам. Задержке химуса в толстой кишке способствуют *антиперистальтические сокращения*, которые перемещают содержимое в ретроградном направлении и тем самым способствуют всасыванию воды. Обезвоженный химус накапливается в дистальном отделе толстой кишки. При заполнении поперечной ободочной кишки плотным содержимым усиливается раздражение механорецепторов слизистой оболочки кишки на значительной площади, что усиливает мощные рефлекторные *пропульсивные сокращения*, которые перемещают большой объем содержимого в сигмовидную и прямую кишку. Прием пищи ускоряет возникновение пропульсивных сокращений за счет осуществления желудочно-ободочного рефлекса. Перечисленные фазные сокращения толстой кишки осуществляются на фоне *тонических сокращений*, которые в норме продолжаются от 15 с до 5 мин. Желчные кислоты в регуляции моторики и секреции в толстой кишке имеют важное значение. Изменение поступления желчных кислот в толстую кишку при гепатобилиарной патологии или вследствие побочного действия лекарственных средств приводит к появлению диареи или запора. Эндокринные клетки и нейроны энтерального сплетения экспрессируют рецепторы TGR5 к желчным кислотам, при взаимодействии с которыми желчные кислоты стимулируют моторику кишки. По данным последних исследований, у людей с недостаточным содержанием этих рецепторов к желчным кислотам отмечается склонность к запору [3]. Нормальная перистальтика кишечника, продвигающая химус в дистальном направлении, оказывает большое влияние на уровень заселенности микробами каждого отдела кишечного тракта, препятствуя их распространению в проксимальном направлении. Нарушения двигательной активности кишечника способствуют возникновению дисбактериоза: изменению количественных соотношений и состава микрофлоры [2]. Молочнокислые бактерии оказывают стимулирующее влияние на моторику кишечника [3].

Важным принципом в выборе терапевтической тактики является дифференцированный подход с учетом формы и причин констипации (рис. 4 и 5). Запоры можно разделить на следующие типы: запор с нормальным транзитом, запор с медленным транзитом, запор с дисфункцией мышц тазового дна

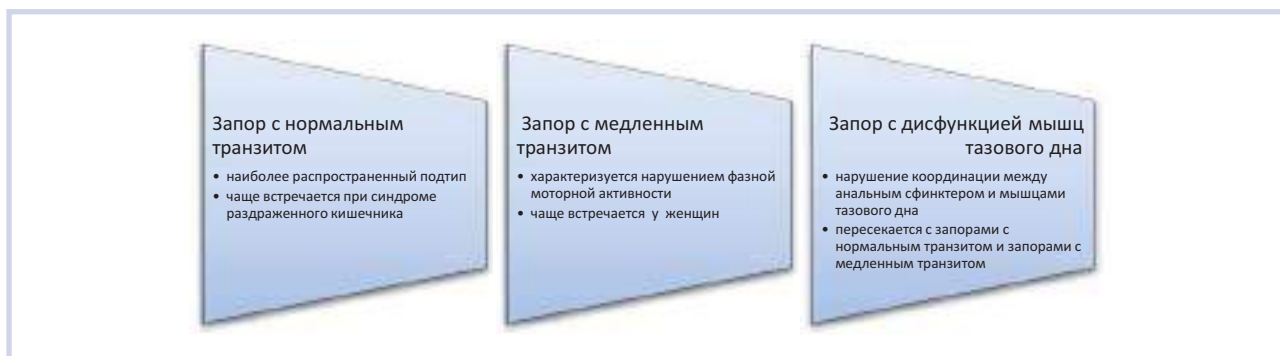


Рис. 4. Классификация запоров по нарушению сократительной активности кишечника [9].



Рис. 5. Нарушения моторики при функциональном запоре [21].

[4–7]. Запор с нормальным транзитом — наиболее часто встречающийся подтип нарушения моторики, когда стул ежедневный, но остаются другие критерии, по которым у пациента диагностируется запор: пациенты жалуются на чувство неполного опорожнения, длительное натуживание, вздутие живота. Запоры с нормальным транзитом чаще связаны с психосоциальным стрессом. Существуют три объяснения этой взаимосвязи. Во-первых, психологические расстройства могут приводить к развитию медленного транзита, во-вторых, запоры способны приводить к психологическим расстройствам, а в-третьих, возможно независимое сосуществование запоров и психологических расстройств. В исследованиях с участием здоровых людей выявлено, что при волевой многократной задержке дефекации происходит замедление транзита в правых отделах толстой кишки и ректосигмоидном отделе. Таким образом, иногда хроническое растяжение фекаль-

ными массами прямой кишки при нарушениях эвакуации может привести к формированию привычки задерживать акт дефекации, что в дальнейшем приводит к развитию запора. Запоры с нормальным транзитом поддаются коррекции при добавлении пищевых волокон или их комбинации с осмотическими слабительными [4, 8]. Среди упорных хронических запоров преобладают запоры с медленным транзитом. Это запоры со сниженной пропульсивной активностью кишечника, которые чаще встречаются у молодых женщин, характеризуются снижением желудочно-ободочного рефлекса в ответ на прием пищи, что, возможно, может быть обусловлено повреждением нейронов миоэнтерального сплетения во время операций на органах малого таза или родов либо в результате уменьшения клеток Кахаля, выполняющих функции передачи сигнала для пропульсивных сокращений и мессенжера нейротрансмиттеров. Обнаружены две сети интерстициальных клеток Кахаля: в нервном межмышечном сплетении и подслизистом слое кишки [4, 6, 7, 9]. Запоры с дисфункцией мышц тазового дна обусловлены дискоординацией работы мышц тазового дна и анального сфинктера. Трудности при изгнании кала могут быть связаны со структурными аномалиями прямой кишки (ректоцеле, пролапс), снижением чувствительности прямой кишки к растяжению, парадоксального сокращения анального отверстия или его ненадлежащего расслабления, что, в свою очередь, может сочетаться с медленным транзитом или нормальным транзитом кишечного содержимого [4, 5]. К аноректальным нарушениям функционального характера относятся болезнь Гиршпрунга, нарушение расслабления внутреннего анального сфинктера, синдром спазма тазового дна, рефлекторный запор (при наличии болезненных процессов в аноректальной зоне — проктита, трещин, воспаления геморроидальных узлов, эрозивно-язвенного процесса).

Вопреки наличию на фармацевтическом рынке большого количества слабительных препаратов, проблема запора остается нерешенной. По данным последних исследований, проведенных в 10 странах

Европы, опрос 855 пациентов с хроническим запором показал, что только $\frac{1}{3}$ из них удовлетворены результатами лечения [10]. Согласно стандартам подходов к диагностике и лечению запоров при неэффективности немедикаментозных мероприятий, таких как соблюдение четко регламентированного времени, отведенного для завтрака и посещения туалета, коррекции водного режима, характера двигательной активности и питания с увеличенным количеством клетчатки, добавления вспомогательных средств метилцеллюлозы, псиллума, прибегают к применению слабительных препаратов (рис. 6). Вначале используют стимулирующие или осмотические слабительные, при получении положительного эффекта прибегают к долгосрочному управлению симптомами запора, при отсутствии положительной динамики используют комбинированные схемы лечения [4]. Существует следующая классификация слабительных препаратов по механизму действия: 1) препараты, усиливающие моторику за счет раздражения механо- и хеморецепторов слизистой оболочки кишки; 2) препараты, размягчающие фекалии; 3) осмотические слабительные, задерживающие воду; 4) препараты, увеличивающие объем каловых масс; 5) прокинетики, оказывающие прямое прокинетиическое действие на сократительную способность кишки. Стимулирующие слабительные, вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишки и рецепторов нервных сплетений: антрагликозиды — корень ревеня, кора крушины, плоды жостера, листья сенны, сабура; касторовое масло; фенолфталеин, изафенин; препараты на основе полусинтетических глицеридов — бисакодил, пикосульфат натрия (табл. 2). Среди них условно выделяют препараты, усиливающие преимущественно моторику толстой кишки, — антрагликозиды, фенолфталеин, оксифенизатин, бисакодил, натрия пикосульфат и другие препараты; тонкой кишки — касторовое, оливковое, миндальное, вазелиновое и другие масла, а также всех отделов — солевые слабительные [11, 12]. Солевые слабительные при хронических запорах не назначают, их используют при острых запорах, и если необходимо быстрое опорожнение кишечника (например, при пищевых интоксикациях, подготовке к операциям, диагностическим исследованиям). Они противопоказаны при кишечной непроходимости, синдроме острого живота, аппендиците и других воспалительных процессах в брюшной полости, острых лихорадочных состояниях, не рекомендуются — при запорах неврогенного и эндокринно-



Рис. 6. Алгоритм подходов к терапии хронического функционального запора [9].

го генеза. Их не следует назначать длительно во избежание серьезных нарушений функций кишечника (развития диареи с метаболическими расстройствами, дегидратации, снижения продукции кишечных ферментов, атонии толстого кишечника и др.). При спастических запорах требуются спазмолитики. Стимулирующие слабительные применяются у пациентов с острыми и хроническими запорами. По данным Food and Drug Administration (FDA), данная группа слабительных оказывает наиболее быстрый эффект. Они показаны пожилым пациентам с вялой перистальтикой кишечника, больным, длительно находящимся на постельном режиме, пациентам в послеоперационном периоде, для регуляции проктогенных запоров, вызванных трещиной анального отверстия, геморроем, а также при запорах у беременных и кормящих. Механизм

Таблица 2. Классификация стимулирующих слабительных

Стимулирующие слабительные	
Антрагликозиды — корень ревеня, кора крушины, плоды жостера, листья сенны, сабура	Препараты на основе полусинтетических глицеридов — касторовое масло, бисакодил, пикосульфат натрия

действия данной группы слабительных заключается в следующем: они подавляют абсорбцию воды, вызывают послабляющий эффект путем раздражающего действия на рецепторный аппарат слизистой оболочки толстой кишки, повышая секрецию воды и электролитов в полость кишки и стимулируя перистальтику. Препараты на основе сенны под влиянием кишечной микрофлоры расщепляются на два активных метаболита: антрол и антрон, которые препятствуют всасыванию воды, увеличивают объем каловых масс, усиливают кишечную секрецию, стимулируют перистальтику, воздействуя на рецепторы толстой кишки, ускоряя транзит. Послабляющее действие наступает через 8—10 ч. Однако сенна имеет выраженный дозозависимый эффект и при длительном применении в возрастающих дозах может привести к тяжелой лаксативной болезни, меланозу слизистой оболочки толстой кишки [6]. Касторовое, вазелиновое, миндальное масла способствуют размягчению каловых масс и облегчают их продвижение. Касторовое масло расщепляется липазой в тонкой кишке на глицерин и рицинолеву кислоту, которая оказывает раздражающее действие на рецепторы кишечника на всем его протяжении и усиливает его перистальтику. Они действуют на уровне тонкой кишки, поэтому слабительный эффект после их приема возникает через 4—5 ч. При длительном приеме небольшое количество этих слабительных всасывается из кишечника и может поражать печень, селезенку и слизистую оболочку кишечника, вызывая в них воспаление или парафиномы. Эти слабительные при постоянном применении вызывают истощение жирорастворимых витаминов и зуд ануса [6, 11, 12]. При назначении препаратов стимулирующего эффекта предпочтение следует отдавать тем, которые начинают действовать на уровне толстой кишки. Наиболее современными и безопасными из стимулирующих слабительных следует признать препараты на основе полусинтетических глицеридов — бисакодила и пикосульфата натрия. Эти средства можно принимать при любой форме запора. Важной особенностью является предсказуемость эффекта данных препаратов, нейтральный вкус, возможность использовать у пациентов с сахарным диабетом или непереносимостью лактозы, разнообразие форм выпуска, а также точного дозирования. При приеме внутрь бисакодил и пикосульфат натрия подвергаются гидролизу под воздействием ферментов слизистой оболочки толстого кишечника (Дульколак) и ферментов кишечной микрофлоры толстого кишечника (Гутталакс), конечным продуктом которых является активный метаболит бифенол. Бифенол через кальциевые каналы усиливает естественные сокращения толстой кишки, поэтому прием бисакодила и пикосульфата натрия внутрь необходимо производить перед сном, что позволит координировать

эффект с утренней активацией перистальтики. Бисакодил (Дульколак) активируется независимо от состояния кишечной микрофлоры. Процесс его высвобождения и его действие развиваются только в толстой кишке благодаря уникальной оболочке, в которой находится таблетка, растворяющейся лишь при определенном pH (8,1), что обеспечивает, с одной стороны, высвобождение активного вещества только там где нужно, а именно в толстом кишечнике, а с другой, обеспечивает высокий профиль безопасности терапии и отсутствие лекарственных взаимодействий [13]. Дополнительным преимуществом препаратов Дульколак и Гутталакс является их безопасность при лечении запоров у женщин в период лактации, поскольку активное вещество не проникает в грудное молоко [14]. По данным метаанализа, проведенного в 2010 г. А. Ford и N. Soares, [15] бисакодил и пикосульфат натрия по безопасности были отнесены к группе I FDA среди стимулирующих слабительных средств. Препараты сенны не проходили клинических исследований с 1998 г. и в настоящее время отнесены по безопасности к классу III FDA [16]. В результате мультицентрового 4-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования терапии пациентов с хроническим запором продемонстрированы эффективность и безопасность Дульколакса путем восстановления регулярных позывов и опорожнения кишки, при этом Дульколак назначался на 4 нед и средний эффект удерживался не менее 4 нед, без признаков электролитных нарушений и привыкания [17]. Таблетки Дульколак разрешены детям с 4 лет, а свечи — с 10 лет. Дульколак принимают по 1—2 драже перед сном. Свечи имеют приоритет при проктогенном запоре. Гутталакс взрослым и детям старше 10 лет назначают по 10—20 капель (5—10 мг); детям 4—10 лет — по 5—10 капель (2,5—5,0 мг). Прием препаратов Дульколак и Гутталакс во время беременности возможен только после консультации со специалистом (если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода) по причине отсутствия клинических исследований с участием беременных. Противопоказаниями к назначению стимулирующих слабительных являются кишечная непроходимость, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, боли в животе неясного генеза, кровотечение из ЖКТ, маточные кровотечения, цистит, спастический запор, острый геморрой, острый проктит, новообразования кишечника, нарушения водно-электролитного баланса [18, 19]. Хорошим эффектом обладают схемы при сочетании слабительных с разными механизмами действия короткими курсами для повышения эффективности терапии у пациентов с упорными запорами, а также их чередование во избежание привыкания. При неэффективности комбинированной терапии проводят

дальнейшие мероприятия по обследованию пациента, уточняют механизм развития запора [4, 5].

Говоря об использовании слабительных, следует подчеркнуть еще одну немаловажную деталь — очень важно выработать ритм дефекации — своеобразный условный рефлекс, от формирования которого зависит дальнейшая тяжесть течения запоров. Наилучшим временем для его формирования являются утренние часы, время после пробуждения от сна и завтрака, поскольку амплитуда пропульсивных движений кишечника (каловых) масс в данные часы является максимальной и такие данные регистрируются не только у здоровых людей, но и у пациентов с хроническими запорами [22]. Поэтому для формирования такого рода условного рефлекса у пациентов с хроническими запорами помимо завтрака необходим прием слабительных средств, чей эффект бы гарантировано развивался в утренние часы. Такими свойствами обладают ограниченное количество слабительных препаратов, а именно, применяя таблетки Дульколак или капли Гутталакс накануне на ночь, слабительный эффект будет развиваться в утренние часы [18]. Поэтому для нормализации ритма дефекации рекомендуется использование стимулирующих слабительных препаратов, таких как Дульколак и Гутталакс [23]. Препарат Дульколак

выпускается не только в виде таблеток, но и в виде ректальных свечей, в упаковке содержится 6 свечей, что является оптимальным количеством, позволяющим восстановить утраченный рефлекс утреннего опорожнения кишечника. Ко всем немедикаментозным терапевтическим мероприятиям человек, желающий наладить стул, после плотного завтрака добавляет ректальное введение Дульколакса. Дульколак надежно обеспечивает опорожнение кишечника примерно через 30 мин, вызывая стул. Благодаря этому вырабатывается привычка к утренней дефекации. Большинству людей 6 дней бывает достаточно для закрепления рефлекса. Некоторым пациентам необходимо через неделю повторить курс. Редко, при резистентных формах запора, возникает нужда в более длительном курсе Дульколакса для закрепления утреннего рефлекса на дефекацию. В этих случаях следует использовать Дульколак в таблетках [24].

Таким образом, при неэффективности немедикаментозных мероприятий группа стимулирующих слабительных оказывает наиболее быстрое эффективное и безопасное действие в решении проблемы запоров, рекомендуется в качестве терапии первой линии у разных групп пациентов при всех формах констипации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Барышников Е.Н. и др. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования МУЗА). Экспер и клин гастроэнтерол 2011; 3: 68—73.
2. Ткаченко Б.И. Нормальная физиология. М: Медицина 2005; 2: 550—553, 556—560.
3. Шульженкова Ю.О. Механо- и хеморецепторы толстой кишки и возможности лекарственного воздействия на них. РМЖ 2013;13: 714—718.
4. Tack J., Muller-Lissner S., Stanghellini V., Boeckxstaens G., Kamm M.A., Simren M., Galmiche J.P., Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. Neurogastroenterol Motil 2011; 23 (8): 697—710.
5. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Constipation.
6. Xing J.H., Soffer E. Adverse effects of laxatives. Dis Colon Rectum. 2001; 44: 1201—1209.
7. Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation. New Engl J Med 2003; 349 (14): 1360—1368.
8. Пасечников В.Д. Функциональный запор, обусловленный замедленным транзитом кишечного содержимого. Фарматека 2003; 10: 16—23.
9. Lyford G.L., He C.-L., Softer E., Hull T.L., Strong S.A., Senagore A.J., Burgart L.J., Young-Fadok T., Szurszewski J.H., Farrugia G. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. Gut 2002; 51 (4): 496—501.
10. Muller-Lissner S., Tack J., Feng Y., Schenck F., Specht Gryp R. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37 (1): 137—145.
11. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Слабительные средства. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М: Литтерра 2003; 121—125.
12. Харкевич Д.А. Фармакология. Гл.: Средства, влияющие на моторику кишечника. М: Геотар-Медиа, 2006: 391—392.
13. Manabe N., Cremonini F., Camilleri M., Sandborn W.J., Burton D.D. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30 (9): 930—936.
14. Friedrich C., Richter E., Trommehauser D., de Kruif S., van Iersel T., Mandel K., Gessner U. Absence of excretion of the active moiety of bisacodyl and sodium picosulfate into human breast milk: an open-label parallel-group multiple-does study in healthy lactating women. Drug Metab Pharmacokin 2011; 26 (5): 458—464.
15. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut 2011; 60 (2): 209—218.
16. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation. Gastroenterol Hepatol 2006; 2: 736—749.
17. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A., Hinkel U., Koehler U., Richter E., Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol 2010; 105: 897—903.
18. Инструкция по медицинскому применению препаратов Дульколак таблетки и Гутталакс капли.
19. Kamm M.A., Mueller-Lissner S., Wald A., Richter E., Swallow R., Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9 (7): 577—583.
20. Johnson L.R. Gastrointestinal Physiology. 4th St. Louis. Mosby. 1991.
21. Sonal M. Patel Anthony J. Lembo. CHARTER 12 — Constipation. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 2006; 8: 221—254.
22. Bassotti G., Gaburri M., Imbimbo B.P., et al. Colonic mass movements in idiopathic chronic constipation. Gut 1988; 29: 1173—9.
23. Шемеровский К.А. Кишечный аспект здорового старения. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им.И.И.Мечникова 2008; 3: 143—146.
24. Шемеровский К.А. Хрономедицина — новый взгляд на проблему запора. Медицинский совет 2010; 5—6: 20—22.

Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа

Д.м.н., проф. И.Л. ХАЛИФ, орд. М.В. ШАПИНА*

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, Москва

Biological (anti-cytokine) therapy of Crohn's disease: the effectiveness and the loss of response

I.L. KHALIF, M.V. SHAPINA

Federal state budgetary institution «State Coloproctological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

Представлен обзор литературы по актуальным вопросам лечения воспалительных заболеваний кишечника — потере ответа на биологическую терапию и переходу с одного антицитокинового препарата на другой при болезни Крона. Поиск литературы осуществлен по базе данных Medline. За основу взяты результаты рандомизированных исследований, проведенных в последние 10 лет. Особое внимание уделено определению термина «ускользание» эффекта и его причинам, а также способам диагностики данного явления. Отдельно приведены данные исследований по переходу с одного антицитокинового препарата на другой при неэффективности первого и наличии ответа на него. Представленные данные не позволяют напрямую сравнивать эффективность разных антицитокиновых препаратов в связи с разницей в дизайне исследований. Однако можно сделать вывод о том, что назначение второго антицитокинового препарата при отсутствии или потере ответа на первый, является эффективным методом лечения, в то время как переход с одного препарата на другой при эффективности первого не оправдан.

Ключевые слова: болезнь Крона, биологическая терапия, антицитокиновая терапия, потеря ответа, инфликсимаб, адалимумаб.

The present review is focused on the challenging problems encountered in the treatment of the inflammatory intestinal diseases, such as the loss of response to biological therapy or those associated with the transfer of the patients presenting with Crohn's disease from one medication to another. The MedLine database was employed for searching the relevant publications with special reference to the results of randomized clinical studies carried out during the past 10 years. Special attention is given to the definition of the term «escape phenomenon» and the causes behind it; methods for diagnostics of this phenomenon are discussed. Separately considered are the results of the studies on the substitution of one anti-cytokine agent failing to produce the desired effect by another (an effective one). The data obtained do not allow to directly compare the effectiveness of various anti-cytokine preparations because of different design of the studies considered. However, it can be concluded that the prescription of the second anti-cytokine medication in the absence or the loss of response to the first one constitutes an effective therapeutic modality whereas the transfer of the patients from an efficacious medicine to an alternative (less potent) agent is not recommended.

Key words: Crohn's disease, biological therapy, anti-cytokine therapy, the loss of response, infliximab, adalimumab, switch.

Введение

Болезнь Крона (БК) относится к группе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и является хроническим рецидивирующим заболеванием желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующимся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением. БК наиболее часто поражает терминальный отдел подвздошной кишки или илеоцекальную область, но может встречаться во всех отделах желудочно-кишечного тракта [1]. Ввиду того, что этиология заболевания остается невыясненной, а патогенез имеет иммуноопосредованный механизм, терапия направлена прежде всего на подавление воспалительной реакции. Целями лечения являются достижение и поддержание стойкой клинико-эндоскопической ремиссии, снижение частоты осложнений и хирургических вмешательств [2],

что обуславливает необходимость учитывать эффективность и безопасность медикаментозных средств при их назначении.

Схемы лечения БК

Выбор адекватного метода лечения должен опираться на соотношение эффективности и безопасности каждого отдельного препарата и их комбинации, предыдущего ответа на лечение (особенно когда речь идет о рецидиве, стероидозависимом или стероидорезистентном заболевании), а также на наличие внекишечных проявлений и осложнений. Разные препараты высвобождаются в разных участках желудочно-кишечного тракта, поэтому могут иметь локализованное действие (месалазин, будесонид), в связи с чем выбор препарата в каждом случае

*e-mail: shapina.mv@yandex.ru

индивидуален. Выбор терапии зависит от локализации поражения, тяжести атаки и течения заболевания [3]. Разное лечение также проводится для индукции и поддержания ремиссии. Для ее индукции в зависимости от локализации и тяжести поражения применяют кортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК, хотя их эффективность ограничена) [4], антибактериальные препараты (их роль тоже недостаточно ясна) [5], иммуносупрессоры и биологическую терапию. Для поддержания ремиссии основными препаратами являются иммуносупрессоры [6] и биологические препараты, а применение препаратов 5-АСК ограничено [3].

Результаты большого когортного исследования, проведенного в Скандинавии [7], свидетельствуют о том, что среди всех пациентов, получавших лечение препаратами 5-АСК и кортикостероидами, у 13% достигнута стойкая ремиссия, у 20% возникло обострение в течение 1 года после терапии, у 67% заболевание приобрело хроническое часто рецидивирующее течение, у 5% — непрерывное.

При недостаточно эффективной терапии БК прогрессирует из воспалительной неосложненной формы в осложненную (стриктурирующую или пенитрирующую), поэтому наиболее важной задачей представляется подбор эффективной терапии с момента диагностики заболевания. В настоящее время существуют две стратегии лечения (терапии): «step-up»-терапия и «top-down». «Step-up»-терапия предполагает начало лечения с кортикостероидов и препаратов 5-АСК, в при их неэффективности — дополнительное назначение иммуносупрессоров и биологических препаратов, в то время как терапия «top-down» с них начинается [8]. Тем не менее продолжает обсуждаться вопрос о том, какая из терапевтических стратегий предпочтительнее [9]. К биологическим препаратам из группы блокаторов циткинов, которые наиболее часто применяются в клинической практике, относятся блокаторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α). ФНО- α индуцирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, влияет на клеточную адгезию и стимулирует циткиновые сигналы экспрессии генов. Ингибирование ФНО- α является эффективным терапевтическим направлением для пациентов с БК, не поддающейся другому лечению [10]. В большинстве стран Европы для лечения БК зарегистрированы два препарата из группы блокаторов ФНО- α — инфликсимаб и адалимумаб [11], которые являются моноклональными антителами к ФНО- α . Инфликсимаб представляет собой химерные антитела, состоящие из человеческого и мышиного компонентов, предназначенные для внутривенного введения, адалимумаб — полностью человеческие моноклональные антитела, которые вводят подкожно [12]. Механизм действия до конца не ясен, однако известно, что в силу особенностей строения эти препараты различаются по

фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам [13].

Ответ на лечение анти-ФНО препаратами

В рандомизированном двойном слепом исследовании SONIC сравнивали монотерапию инфликсимабом или азатиоприном и комбинированное лечение двумя этими препаратами у 508 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БК, ранее не получавших иммуносупрессоры или биологические препараты [14]. Все пациенты были рандомизированы на три группы. Больные 1-й группы получали инфликсимаб внутривенно в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6-й неделе и далее каждые 8 нед и капсулы плацебо, 2-й — азатиоприн в капсулах в дозе 2,5 мг/кг ежедневно и инфузии плацебо в стандартном режиме, 3-й — комбинированную терапию двумя препаратами в стандартных дозировках и режиме. Исследование длилось 30 нед и могло быть продолжено до 50 нед. Из 169 пациентов, получавших комбинированную терапию, к 26-й неделе (первичная конечная точка) в ремиссии без стероидов находились 96 (56,8%) человек, 75 (44,4%) пациентов из 169, получавших только инфликсимаб ($p=0,02$), и 51 (30,0%) из 170 пациентов, получавших только азатиоприн ($p<0,001$ по сравнению с комбинированной терапией, $p=0,006$ по сравнению с терапией инфликсимабом). Аналогичные данные получены на 50-й неделе. К 26-й неделе заживление слизистой оболочки наблюдалось у 47 (43,9%) пациентов из 107, получавших комбинированную терапию, у 28 (30,1%) из 93, находившихся на монотерапии инфликсимабом ($p=0,06$), и у 18 (16,5%) из 109, получавших монотерапию азатиоприном ($p<0,001$ по сравнению с комбинированной терапией, $p=0,02$ по сравнению с монотерапией инфликсимабом).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CLASSIC I сравнивали эффективность разных режимов индукционного курса адалимумаба с группой плацебо [15]. Пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением БК, ранее не получавшие анти-ФНО терапии (299 человек), были рандомизированы на 4 группы. В каждой из них пациенты получали подкожные инъекции на 0 и 2-й неделе, но в разных дозировках: 160 мг/80 мг, 80 мг/40 мг, 40 мг/20 мг или плацебо. Первичной конечной точкой была частота ремиссии на 4-й неделе (оценивали как индекс CDAI менее 150). Частота ремиссии составила 36 ($p=0,001$), 24 ($p=0,06$), 16 ($p=0,36$) и 12% в группе плацебо соответственно. В исследование CLASSIC II вошли 276 пациентов из исследования CLASSIC I [16]. Все они получали 40 мг адалимумаба на 0-й (4-й неделе предыдущего исследования) и 2-й неделе. Далее 55 пациентов, находившихся в состоянии ремиссии, на 0 и 4-й неделе рандомизировали на три группы: адалимумаб — 40 мг через 1 нед, 40 мг каждую неде-

лю и плацебо в течение 56 нед. Пациенты, не достигшие ремиссии на 0 и 4-й неделе, получали 40 мг адалимумаба через 1 нед. Если не наблюдалось ответа, пациенты могли получать 40 мг каждую неделю. Если у рандомизированных пациентов выявлялся рецидив, они могли быть переведены в открытое исследование и получать 40 мг адалимумаба каждую неделю. Первичной конечной точкой считали ремиссию к 56-й неделе. Из 55 больных, рандомизированных на 4-й неделе, к 56-й неделе в ремиссии оставались 79% пациентов, получавших 40 мг через 1 нед, и 83% получавших 40 мг каждую неделю (в группе плацебо — 44%; $p < 0,05$). В открытое исследование всего было включено 204 пациента, из них к 56-й неделе ремиссия наблюдалась в 93 (46%) случаях.

Несмотря на то что прямое сравнение результатов этих исследований некорректно, их данные свидетельствуют о сходной эффективности двух препаратов.

Это подтверждается результатами когортного исследования С. Kestens и соавт. [11], которые провели прямое сравнение этих двух препаратов. Авторы показали, что при первичном назначении инфликсимаб и адалимумаб по эффективности не отличаются. В исследование были включены 200 пациентов, ранее не получавшие биологическую терапию. Они были разделены на две группы: 100 человек получали инфликсимаб и 100 — адалимумаб в стандартных режимах. При сравнении двух групп больных с равными исходными параметрами (длительность течения, пол, возраст, активность по Монреальской классификации), через 1 год терапии показана 62 и 65% эффективность у пациентов, получавших инфликсимаб или адалимумаб соответственно, и 41 и 49% — через 2 года после начала терапии. При комбинированном лечении с иммуносупрессорами ответ отмечался чаще только в группе инфликсимаба ($p = 0,03$).

В исследовании F. Zorzi и соавт. [17] также показано отсутствие статистически значимых отличий эффективности инфликсимаба и адалимумаба. Исследование проводили с участием 93 пациентов с БК, ранее не получавших анти-ФНО терапию, которые были разделены на две группы: 44 пациента получали инфликсимаб, 49 — адалимумаб. Через 54 нед наблюдения клиническая ремиссия отмечена в 74% случаев, ответ — в 3%, ухудшение состояния — в 13%, потеря ответа — в 10% в группе инфликсимаба, а в группе адалимумаба клиническая ремиссия наблюдалась у 73% пациентов, ответ — у 2%, ухудшение состояния — у 17%, потеря ответа — у 8%. Ремиссией считали индекс CDAI менее 150, ответом — снижение индекса на 70 единиц, потерей ответа — рецидив через 2 нед и более после предыдущего введения.

Полученные в многочисленных исследованиях данные обобщены в Консенсусе ECCO по БК

(2010 г.), где указано, что различные анти-ФНО препараты имеют одинаковую эффективность и их выбор может определяться местными рекомендациями, доступностью препарата и предпочтениями пациентов [3].

Потеря ответа

Существует немного данных о биологической терапии, продолжающейся более 12 мес, так как в клинических исследованиях этот срок используется в основном в качестве периода наблюдения эффективности и безопасности. Однако через 1 год лечение чаще всего не прекращается, а у большинства пациентов при его эффективности продолжается неопределенное время. В отличие от первичной неэффективности терапии (пациенты не отвечают на индукционный курс биологическим препаратом) вторичная неэффективность возникает, когда пациент, изначально ответивший на биологический агент, со временем его теряет [18]. Возникают трудности, так как на данный момент термин «ускользание» эффекта недостаточно определен. Нет договоренности в том, сколько должен длиться первичный ответ, чтобы появившиеся после него симптомы считать вторичной потерей ответа или «ускользанием» эффекта. Первичное отсутствие ответа определяется в конце индукционного курса. В связи с этим логично и практично было бы отсчитывать время появления симптомов с этой точки у пациентов, которые завершили индукционный курс и ответили на него. Однако на практике вторичная потеря ответа рассматривается с первого введения поддерживающего курса, т.е. через 8 нед после последнего введения индукционного курса для инфликсимаба и через 2 нед после последнего введения индукционного курса (40 мг) адалимумаба [19]. Рабочая группа ECCO определяет потерю ответа как возобновление симптомов, которое можно подтвердить, например, изменением индекса активности БК CDAI более 70 единиц [20].

По разным данным, примерно у 40% пациентов, независимо от выбранного биологического агента, возникает «ускользание» эффекта [21, 22], требующее изменения режима введения [23, 24], смены одного анти-ФНО препарата на другой, дополнительной медикаментозной терапии или хирургического вмешательства [25].

В большинстве случаев «ускользанием» эффекта принято считать рецидив заболевания на фоне поддерживающего курса при наличии первичного клинического ответа на данную терапию. Однако на практике возможны два варианта развития событий:

- 1) ухудшение состояния на фоне анти-ФНО терапии: возобновление симптомов, которые, возможно, связаны с активностью ВЗК;
- 2) «ускользание» эффекта анти-ФНО терапии: возобновление симптомов, связанных с воспали-

тельной активностью ВЗК на фоне анти-ФНО терапии, которые являются достаточно тяжелыми и длительными и требуют изменения режима иммуномодуляторов или хирургического вмешательства в объеме резекции воспаленного участка кишки. В связи с этим активность ВЗК должна быть подтверждена лабораторными, эндоскопическими, гистологическими и визуализационными методами. Пациенты с таким «ускользанием» эффекта дальше делятся на две группы: тех, кто ответит на оптимизацию режима введения и дозы, и тех, кому потребуется заменить препарат [19].

Смена анти-ФНО препарата в связи с потерей ответа

Чаще всего переход с одного препарата на другой связан именно с «ускользанием» эффекта или первичной неэффективностью терапии. В ряде исследований показана эффективность адалимумаба при наличии «ускользания» эффекта от инфликсимаба. А. Oussalah и соавт. [26] описана эффективность лечения адалимумабом в течение 3 лет у пациентов, устойчивых к терапии инфликсимабом, и пациентов с «ускользанием» эффекта. В это исследование были включены 53 пациента с БК. Эффективным считалось лечение, при котором не возникло «ускользания» эффекта, не было зафиксировано побочных действий и не потребовалось серьезного хирургического вмешательства. Клинический ответ отмечен у 77,2, 67 и 50,8% пациентов на 26, 52 и 130-й неделе соответственно. Хирургическое вмешательство не потребовалось 82,5% пациентов через 26, 52 и 130 нед. Побочные действия выявлены у 58,5% пациентов, однако к прекращению терапии это привело только в 17% случаев. L. Peyrin-Biroulet и соавт. [27] провели открытое исследование эффективности адалимумаба у 24 пациентов с БК, ранее ответивших на терапию инфлексимабом, но со временем потерявших ответ. Конечной точкой считали наличие ремиссии на 52-й неделе (определяли как индекс CDAI менее 150). Адалимумаб вводили подкожно по схеме 80 мг/40 мг на 0 и 2-й неделе и далее по 40 мг через 1 нед. Клиническая ремиссия наблюдалась у 67 и 58% пациентов через 4 и 26 нед соответственно и сопровождалась снижением среднего уровня С-реактивного белка (СРБ) с 31,8 мг/мл (исходно) до 9,7 мг/мл к 52-й неделе. У 75% пациентов наблюдалась бесстероидная ремиссия.

Имеются также аналогичные исследования применения инфликсимаба при неэффективности адалимумаба. М. Charaгgо и соавт. [28] показано, что инфликсимаб эффективен у пациентов, которые прекратили терапию адалимумабом из-за развития побочных действий препарата или «ускользания» эффекта. Все пациенты, прекратившие терапию адалимумабом в связи с «ускользанием» эффекта, ответили на лечение инфликсимабом. Все пациен-

ты, прекратившие терапию адалимумабом в связи с развитием побочных действий, ответили на лечение инфликсимабом и оставались в стадии ремиссии в течение всего наблюдения. Двое из них вновь отметили нежелательные явления. В свою очередь, ни у одного из пациентов, прекративших терапию адалимумабом в связи с частичным ответом, ремиссия достигнута не была.

Смена анти-ФНО препарата при его эффективности

G. Van Assche и соавт. [29] представили результаты первого рандомизированного исследования (SWITCH), посвященного избирательному переходу с инфликсимаба на адалимумаб у пациентов с БК с длительным ответом на инфликсимаб. В исследование были включены 73 пациента с БК, получавшие инфликсимаб в дозе 5 мг/кг не менее 6 мес со стабильной периодичностью 6—8 нед, и имевшие стойкий ответ на проводимую терапию. Из исследования были исключены пациенты, ранее получавшие адалимумаб, с дозой инфликсимаба более 5 мг/кг и нуждающиеся в хирургическом лечении. Все пациенты были рандомизированы на две группы. Пациенты 1-й группы продолжали получать терапию инфликсимабом (5 мг/кг), а во 2-й — препарат был заменен (назначен адалимумаб с индукционной дозой 80 мг и далее поддерживающей дозой 40 мг каждые 2 нед в течение 54 нед). В ходе исследования дозу инфликсимаба могли повышать до 10 мг/кг, сокращать промежутки между введениями до 4 нед, а также между введениями адалимумаба — до 1 нед. Были разрешены короткие (до 4 нед) курсы гормональной терапии. Кроме того, при «ускользании» эффекта или неэффективности терапии был возможен переход в другую группу. В качестве конечных точек исследования рассматривали долю пациентов в группе адалимумаба, предпочитающих адалимумаб инфликсимабу, и долю пациентов, которым потребовалась терапия спасения короткими курсами кортикостероидов или более интенсивная терапия анти-ФНО, или прекращение терапии анти-ФНО. Дополнительными конечными точками являлись инфузионные и инъекционные реакции и количество пациентов, у которых индекс CDAI повысился более чем на 100 единиц от исходного.

Через 1 год значительно большей доле пациентов из группы адалимумаба потребовалось увеличить дозу или прекратить терапию из-за потери ответа или резистентности, чем из группы инфликсимаба (47 и 16 соответственно, $p=0,006$). Прекратили терапию (в основном из-за потери ответа) 10 пациентов из группы адалимумаба и только 1 пациент из группы инфликсимаба ($p=0,003$). Ни одному пациенту, в ходе исследования перешедшему из группы инфликсимаба в группу адалимумаба в связи с потерей ответа, не потребовалось отменять препарат в связи с его неэффективностью. Среди зафиксиро-

ванных побочных действий 5 случаев были связаны с осложнениями БК и наблюдались у пациентов, переведенных на адалимумаб. Также в ходе исследования оценивали предпочтения пациентов из группы адалимумаба. Было показано, что в основном они предпочитали адалимумаб. Авторы сделали вывод о том, что избирательный переход с инфликсимаба на адалимумаб у пациентов с хорошо контролируемым стабильным течением БК приводит к потере ответа и развитию резистентности в течение 1 года, и рекомендуют оставаться на первом анти-ФНО препарате (инфликсимабе).

Если сопоставить сведения, представленные в SWITCH и других исследованиях, то по эффективности и иммуногенности они соответствуют полученным ранее данным. Так, в исследовании CHARM [30] ремиссия была достигнута у 51% пациентов в течение 1 года, в том числе и у пациентов, потребовавших еженедельного введения препарата в связи с «ускользанием» эффекта, что аналогично данным, полученным в исследовании SWITCH (53% пациентов имели ответ). В исследовании CLASSIC II также приведены похожие результаты: доля пациентов, требующих усиления терапии, составила 35%, а «ускользание» эффекта зафиксировано в 16% случаев [16].

Таким образом, преимущество продолжения лечения инфликсимабом по сравнению с переходом на адалимумаб в SWITCH, по-видимому, связано не с более низкой по сравнению с ожидаемой эффективностью и переносимостью адалимумаба, а с несколькими факторами, повлиявшими на исход исследования.

Во-первых, в него были включены только пациенты, находившиеся на биологической терапии, у которых имелся длительный стойкий ответ. Исходя из различий строения молекул антител и их свойств, можно предположить, что эта группа лучше ответит на продолжение терапии тем же препаратом, чем на другой препарат, в то время как в группе пациентов, перешедших на адалимумаб, следует ожидать иммуногенность, аналогичную общей популяции.

Во-вторых, в исследовании SWITCH у всех пациентов измеряли уровень препаратов в сыворотке, и было показано, что в группах инфликсимаба и адалимумаба концентрация вещества стабильна на протяжении всего исследования. Однако есть данные о том, что «ускользание» эффекта связано с низкой концентрацией препарата в сыворотке или с высокой концентрацией антител к нему. Основываясь на этих сведениях, F. Vincent и соавт. [31] приводят рекомендации по смене препарата. Ими описано, что переход на аналогичный препарат эффективен при низкой концентрации препарата и отсутствии или наличии антител к нему, но не эффективен при наличии достаточной концентрации и отсутствии антител к нему. Данных, приведенных в

исследовании SWITCH, недостаточно для того, чтобы судить о более низкой эффективности любого из препаратов.

В-третьих, пациенты, отобранные для перехода на адалимумаб, получали индукционную дозу 80—40 мг. Результаты, полученные в исследовании CLASSIC I, свидетельствуют о том, что адалимумаб эффективен для индукции (в дозе 160/80 мг) и поддержания ремиссии (40 мг) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БК каждые 2 нед [15]. Однако данных о необходимости полного индукционного курса при переходе с одного препарата на другой также нет.

Рабочая гипотеза исследования заключалась в том, что пациенты предпочитают подкожное введение препарата. Тем не менее опрашивали о предпочтениях только пациентов, перешедших на адалимумаб. Около 30% пациентов из этой группы прекратили лечение из-за развития побочных эффектов. Возможно, что часть этих больных предпочли бы стабильное лечение инфликсимабом.

Результаты исследования SWITCH позволяют сделать вывод о том, что избирательный переход от инфликсимаба на адалимумаб у пациентов с длительной ремиссией, индуцированной инфликсимабом, ведет к более плохим исходам терапии как в отношении безопасности, так и эффективности. Однако данных по обратному переходу нет.

Опубликованы результаты еще одного открытого одноцентрового исследования, проведенного в Голландии, с подобным дизайном [32]. В него были включены 29 пациентов с БК, получавших терапию инфликсимабом не менее 6 мес. Из исследования исключали пациентов, у которых были увеличены дозы инфликсимаба или сокращены промежутки между введениями за 2 мес до начала исследования, пациенты, ранее получавшие адалимумаб и прекратившие терапию инфликсимабом. Также критериями исключения являлись наличие среднетяжелой или тяжелой атаки (индекс Harvey-Bradshaw более 8), беременность или кормление грудью, необходимость хирургического вмешательства и парентеральное питание. В исследование также включали пациентов с легкой активностью БК (индекс Harvey-Bradshaw 4—8) со стабильной симптоматикой и поддерживающей терапией, так как, по мнению авторов, такие пациенты не нуждались в срочной замене анти-ФНО препарата. Допускалась сопутствующая терапия 5-АСК, преднизолоном, будесонидом, тиопуринами, метотрексатом, если за 2 мес до начала исследования эти препараты принимались в стабильной дозировке. Терапию адалимумабом начинали через 4—6 нед после отмены инфликсимаба. Пациентам с легкой активностью (на основании индекса Harvey-Bradshaw и уровня СРБ) проводился индукционный курс в дозе 160 мг/80 мг, а пациентам без признаков активности — в дозе 80 мг/40 мг,

и далее 40 мг каждые 14 сут в качестве поддерживающей терапии на протяжении 54 нед. При появлении признаков обострения допускалось сокращение промежутков между введениями до 1 нед или добавление кортикостероидов. Мониторинг проводили на 12 и 54-й неделе, при этом оценивали индекс Harvey-Bradshaw и лабораторные параметры. В конце исследования пациентов опрашивали об их предпочтениях (инфликсимаб, адалимумаб или отсутствие существенных различий). Первичной конечной точкой считали прекращение терапии адалимумабом.

К 54-й неделе 72% пациентов продолжали терапию адалимумабом, 4 пациентам потребовалась более интенсивная терапия, 8 (28%) человек прекратили лечение, из них 3 ранее уже требовалось усиление терапии. Отмена адалимумаба у 3 пациентов была связана с повышением уровня СРБ, радиологически и эндоскопическими данными активного процесса, у 1 пациента — с астенией и абдоминальной болью на фоне эндоскопической ремиссии, у 4 — в связи с нежелательными явлениями. После прекращения терапии 4 пациента вернулись к терапии инфликсимабом, ни у одного из них инфузионных реакций не отмечено. На монотерапию азатиоприном перешли 4 пациента. У половины пациентов, прекративших лечение адалимумабом, отмечено повышение СРБ по сравнению с исходными значениями.

Результаты опроса в конце исследования свидетельствуют о том, что 12 пациентов предпочли адалимумаб в связи с удобством применения, 13 пациентов выбрали инфликсимаб (9 по причинам эффективности, 4 — безопасности), 4 пациента не высказали определенных предпочтений. Авторы сделали вывод об отсутствии необходимости перехода с инфликсимаба на адалимумаб без клинических показаний.

Выводы, которые делают авторы, в целом сходны, однако полученные в двух исследованиях результаты отличаются. Тем не менее сравнивать их не представляется возможным из-за существенных отличий в дизайне исследований. Так, во втором исследовании не было группы сравнения. Кроме того, популяция пациентов была неоднородной, и в исследовании также участвовали пациенты с легкой активностью, в то время как в SWITCH все пациенты имели стойкий ответ на предыдущую терапию инфликсимабом. Отличаются эти два исследования также режимом дозирования во время индукционного курса адалимумаба: в первом для всех пациентов проводился одинаковый индукционный курс, а во втором применялись два варианта дозировки, причем выбор определялся исследователем на основании клинических проявлений.

Заключение

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что применение антицитокиновых препаратов при БК является эффективным методом лечения. В то же время эффективность любого из этих препаратов ниже при переходе с одного на другой, чем при первичном их назначении. Если переход связан с «ускользанием» эффекта, то он оправдан, так как способствует продолжению терапии и помогает избежать осложнений и хирургических вмешательств, в то время как при эффективности одного антицитокинового препарата переход на другой нецелесообразен. В настоящее время в связи с тем, что нет достаточных данных, касающихся механизмов действия и предикторов терапевтического ответа на биологическую терапию, назначение и смену биологического препарата следует осуществлять на основании показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М: Миклош 2008; 400.
2. Ассоциация колопроктологов России. Российская группа по изучению воспалительных заболеваний кишечника. Российские рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. М 2012.
3. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O., Lémann M., Söderholm J., Colombel J.F., Danese S., D'Hoore A., Gassull M., Gomollón F., Hommes D.W., Michetti P., O'Morain C., Oresland T., Windsor A., Stange E.F., Travis S.P.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (1): 28–62.
4. Hanauer S.B., Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (5): 379–388.
5. Lichtenstein G.R., Hanauer S.B., Sandborn W.J.; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (2): 465–483.
6. Prefontaine E., Sutherland L.R., Macdonald J.K., Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000067. doi: 10.1002/14651858.CD000067.pub2.
7. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 699–706.
8. Wilkins T., Jarvis K., Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011; 84 (12): 1365–1375.
9. Fasci Spurio F., Aratari A., Margagnoni G., Doddato M.T., Papi C. Early treatment in Crohn's disease: do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21 (1): 67–73.
10. Molnár T., Farkas K., Nyári T., Szepes Z., Nagy F., Wittmann T. Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period — a single center experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21 (3): 265–269.
11. Kestens C., van Oijen M.G., Mulder C.L., van Bodegraven A.A., Dijkstra G., de Jong D., Ponsioen C., van Tuyl B.A., Siersema P.D., Fidler H.H., Oldenburg B.; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (7): 826–831.
12. Etchevers M.J., Orda I., Richart E. Optimizing the Use of Tumour Necrosis Factor Inhibitors in Crohn's Disease: A Practical Approach. *Drugs* 2010; 70: 109–120.

13. Thomson A.B., Gupta M., Freeman H.J. Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (35): 4823—4854.
14. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rachmilewitz D., Lichtiger S., D'Haens G., Diamond R.H., Broussard D.L., Tang K.L., van der Woude C.J., Rutgeerts P.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362 (15): 1383—1395.
15. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D.G., Panaccione R., Wolf D., Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130 (2): 323—333.
16. Sandborn W.J., Hanauer S.B., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D.G., Panaccione R., Wolf D., Kent J.D., Bittle B., Li J., Pollack P.F. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56 (9): 1232—1239.
17. Zorzi F., Zuzzi S., Onali S., Calabrese E., Condino G., Petruzziello C., Ascolani M., Pallone F., Biancone L. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (12): 1397—1407.
18. Gisbert J.P., Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (3): 760—167.
19. Ben-Horin S., Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (9): 987—995.
20. Allez M., Karmiris K., Louis E., Van Assche G., Ben-Horin S., Klein A., Van der Woude J., Baert F., Eliakim R., Katsanos K., Brynskov J., Steinwurz F., Danese S., Vermeire S., Teillaud J.L., Lémann M., Chowers Y. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 355—366.
21. Gisbert J.P., Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760—767.
22. Billioud V., Sandborn W.J., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 674—684.
23. Karmiris K., Painsaud G., Noman M., Magdelaine-Beuzelin C., Ferrante M., Degenne D., Claes K., Coopman T., Van Schuerbeek N., Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1628—1640.
24. Gisbert J.P., Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760—767.
25. De Ridder L., Rings E.H., Damen G.M., Kneepkens C.M., Schweizer J.J., Kokke F.T., Benninga M.A., Norbruis O.F., Hoekstra J.H., Gijbbers C.F., Escher J.C. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 353—358.
26. Oussalah A., Babouri A., Chevaux J.B., Stancu L., Trouilloud I., Bensanane M., Boucekkine T., Bigard M.A., Peyrin-Biroulet L. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (4): 416—423.
27. Peyrin-Biroulet L., Laclotte C., Bigard M.A. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (6): 675—680.
28. Chaparro M., Andreu M., Barreiro-de Acosta M., García-Planella E., Ricart E., Domènech E., Esteve M., Merino O., Nos P., Peñalva M., Gisbert J.P. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (37): 5219—5224.
29. Van Assche G., Vermeire S., Ballet V., Gabriels F., Noman M., D'Haens G., Claessens C., Humblet E., Vande Casteele N., Gils A., Rutgeerts P. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomized SWITCH trial. *Gut* 2012; 61 (2): 229—234.
30. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Kamm M.A., Yu A.P., Wu E.Q., Pollack P.F., Lomax K.G., Chao J., Mulani P.M. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1170—1179.
31. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K., Mackay F., Mariette X., Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (2): 165—178.
32. Hoentjen F., Haarhuis B.J., Drenth J.P., de Jong D.J. Electiveswitching from infliximab to adalimumab in stable Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19 (4): 761—766.

Диагностика и лечение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американской коллегии гастроэнтерологов*

ИСТОЧНИК: CHALASANI N., YOUNOSSI Z., LAVINE J.E., MAE DEIENH A., BRUNT E.M., CUSI K., CHARLTON M., SANYAL A.J. THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PRACTICE GUIDELINE BY THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES, AND AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY. GASTROENTEROLOGY 2012; 142: 1592—1609

Введение

Настоящие практические рекомендации основаны на следующих материалах: 1) обзоре и анализе последних публикаций по данной проблеме в мировой научной литературе (поиск в информационной системе Medline за период до июня 2011 г.); 2) «Руководстве по оценке методов лечения и разработке практических рекомендаций (Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines)» Американской коллегии врачей [1]; 3) политике трех ассоциаций, одобривших настоящий документ; 4) опыте лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) авторов рекомендаций и независимых экспертов по НАЖБП.

Настоящие методические рекомендации предназначены для врачей и других работников здравоохранения, содержат описание предпочтительных подходов к оказанию диагностической, лечебной и профилактической помощи больным. Рекомендации составлены таким образом, чтобы обеспечить индивидуальный подход к каждому конкретному пациенту. Отдельные рекомендации базируются на принципах доказательной медицины. При отсутствии необходимых для этого данных или их недостаточной достоверности, рекомендации основываются на согласованном мнении авторов документа. Для того чтобы дать исчерпывающее представление о материалах, приводимых для обоснования тех или иных предложений, комитет по разработке практических рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) принял с незначительными изменениями систему классификации и оценки качества рекомендаций GRADE (табл. 1) [2]. Рекомендации в системе GRADE подразделяются на сильные или слабые. Качество дан-

ных, положенных в основу сильных или слабых рекомендаций, характеризуется одним из трех уровней доказательности: высоким (А), средним (В) или низким (С) [2]. Настоящие методические рекомендации представляют собой не столько обзорную статью, сколько руководство для повседневной работы врачей. Читатели, интересующиеся данной проблемой, могут найти необходимую информацию в опубликованных ранее обзорах [3—8].

Определения

Определение НАЖБП предполагает: а) наличие признаков стеатоза печени, выявляемых методами визуализации (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная томография — КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ) или при гистологическом исследовании и б) отсутствие причин вторичного жирового отложения в печени, таких как злоупотребление алкоголем, использование стеатогенных лекарственных препаратов или наследственные расстройства (табл. 2). У большинства больных НАЖБП ассоциируется с метаболическими факторами риска, включая ожирение, сахарный диабет (СД) и дислипидемию. На основании гистологических признаков НАЖБП подразделяется на стеатоз

Сокращения: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, СД — сахарный диабет, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, НОМА — оценка гомеостатической модели, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, RIVENS — сравнительное исследование эффективности лечения больных с НАСГ без СД пиоглиситазоном, витамином Е и плацебо, TONIC — исследование, посвященное лечению НАЖБП у детей, NAS — шкала активности НАЖБП, СК18 — фрагменты цитокератина 18, ELF — тест с использованием сывороточных биомаркеров для оценки фиброза печени, ТЗД — тиазолидинионы, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, АНФ — антинуклеарный фактор, АГМА — антитела к гладкой мускулатуре, УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ИМТ — индекс массы тела

*Данная статья была совместно опубликована авторами в 2012 г. в журналах «Gastroenterology», «American journal of gastroenterology» и «Hepatology»

Таблица 1. Система классификации и оценки качества рекомендаций (GRADE)

	Критерий
Сила рекомендаций	
сильные (1)	Факторы, влияющие на силу рекомендаций, включают уровень доказательности, предполагаемые исход и стоимость лечения пациентов
слабые (2)	Изменчивость или неопределенность предпочтений и показателей. Рекомендации основаны на меньшей доказательной базе, методы лечения более дорогостоящие
Уровень доказательности	
высокий (А)	Результаты дальнейших исследований с высокой степенью вероятности не повлияют на достоверность в оценке клинической эффективности
средний (В)	Результаты дальнейших исследований могут повлиять на достоверность оценки клинической эффективности
низкий (В)	Результаты новых исследований, скорее всего, повлияют на достоверность оценки клинической эффективности

печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ; табл. 3). Стеатоз печени определяется как наличие жировых включений в ткани печени при отсутствии признаков повреждения гепатоцитов. НАСГ характеризуется наличием стеатоза печени и воспаления, вызывающих баллонную дистрофию гепатоцитов, с сопутствующим фиброзом либо без него.

Распространенность НАЖБП в общей популяции

Оценке частоты НАЖБП посвящено немного исследований. Согласно результатам двух исследований японских авторов [9, 10], частота этого заболевания составляет 31 и 86 случаев на 1000 населения в год соответственно, тогда как в английском исследовании [11] этот показатель был значительно ниже — 29 случаев на 100 000 человек в год. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы иметь более полное представление о частоте НАЖБП в разных возрастных, этнических и географических группах.

Опубликованные данные о распространенности НАЖБП значительно варьируют в зависимости от

характера обследованных популяций и принятых определений заболевания. Согласно результатам двух исследований, включавших потенциальных живых доноров печени [12, 13], распространенность гистологически подтвержденной НАЖБП составляет 20 и 51% соответственно. В сообщениях, основанных на результатах УЗИ печени, распространенность НАЖБП оценивалась в 17—46% в зависимости от исследуемой популяции [4]. В исследовании, включавшем почти 400 лиц среднего возраста, распространенность НАЖБП, по данным УЗИ, равнялась 46%, а по данным гистологического исследования — 12,2% [14]. Распространенность НАЖБП, определенная с помощью МРТ, в Далласском исследовании (Dallas Heart Study) составила 31% [15]. Распространенность заподозренной НАЖБП, по результатам биохимической активности без использования технологий визуализации или гистологических методов, варьировала от 7 до 11%, хотя у пациентов с НАЖБП может сохраняться нормальная активность аминотрансфераз [4]. Таким образом, распространенность НАЖБП среди общей популяции в разных

Таблица 2. Причины вторичного стеатоза печени

Макровезикулярный стеатоз
— избыточное потребление алкоголя
— гепатит С (генотип 3)
— болезнь Вильсона
— липодистрофия
— голодание
— парентеральное питание
— абеталипопротеинемия
— использование лекарственных средств (например, амиодарона, меготрексата, тамоксифена, кортикостероидов)
Микровезикулярный стеатоз
— синдром Рейя
— использование лекарственных средств (например, валпроата, антиретровирусных препаратов)
— острая жировая печень беременных
— HELLP-синдром
— врожденные нарушения обмена веществ (например, недостаточность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Вольмана)

Таблица 3. НАЖБП и сходные определения

НАЖБП	Включает полный спектр жировой болезни печени у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем (от «жирной печени» до стеатогепатита и цирроза)
Неалкогольный стеатоз печени	Наличие стеатоза печени без признаков повреждения печеночных клеток в форме баллонной дистрофии гепатоцитов или признаков фиброза. Минимальный риск прогрессирования цирроза и печеночной недостаточности
НАСГ	Наличие стеатоза печени и воспаления, приводящего к повреждению (баллонной дистрофии) гепатоцитов, с сопутствующим фиброзом или без него. Это состояние может трансформироваться в цирроз, печеночную недостаточность или (редко) в первичный рак печени
НАСГ с исходом в цирроз	Наличие цирроза с признаками стеатоза или стеатогепатита в настоящем или в предшествующий период
Криптогенный цирроз	Наличие цирроза неясной этиологии. У пациентов с криптогенным циррозом имеются многочисленные метаболические факторы риска, такие как ожирение и метаболический синдром
Индекс активности НАЖБП	Невзвешенная комбинация показателей стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии. Индекс активности служит полезным инструментом для характеристики изменений в гистологической картине печени у пациентов с НАЖБП

Таблица 4. Факторы риска, ассоциирующиеся с НАЖБП

Состояние с установленными ассоциациями	Состояние с вероятными ассоциациями*
Ожирение	Синдром поликистозных яичников
СД 2-го типа	Гипотиреоз
Дислипидемия	Синдром обструктивного апноэ во сне
Метаболический синдром**	Гипопитуитаризм
	Гипогонадизм
	Панкреатодуоденальная резекция

Примечание. * — результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что больные СД 1-го типа характеризуются повышенной частотой развития стеатоза печени согласно УЗИ и КТ органов брюшной полости, однако гистологические данные, подтверждающие это наблюдение, ограничены. ** — клиническое определение метаболического синдрома, согласно докладу Adult Treatment Panel III, предполагает наличие 3 признаков или более: 1) окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин; 2) уровень триглицеридов не менее 150 мг/дл; 3) уровень ЛПВП менее 40 мг/дл у мужчин и менее 50 мг/дл у женщин; 4) артериальное давление не менее 130/85 мм рт.ст.; 5) концентрация глюкозы в крови натощак не менее 100 мг/дл [198].

регионах земного шара при оценке разными методами варьирует от 6,3 до 33% (медиана 20%) [4]. Однако расчетная распространенность НАСГ ниже (3—5%) [4]. Распространенность НАСГ, переходящего в цирроз печени, в общей популяции неизвестна.

Распространенность НАЖБП в группах высокого риска (табл. 4)

Ожирение представляет собой частый, достоверный фактор риска НАЖБП. Другими общепризнанными факторами риска НАЖБП являются повышенный индекс массы тела (ИМТ) и висцеральное ожирение. Среди лиц с выраженным ожирением, подвергшихся бариатрическим хирургическим методам лечения, распространенность НАЖБП превышает 90%, и у 5% этих больных предполагается развитие цирроза печени [4, 16—20]. Высокая распространенность НАЖБП отмечается среди пациентов, страдающих СД 2-го типа [4]. По данным УЗИ, распространенность НАЖБП у больных СД 2-го типа составляет 69% случаев [21]. В другом исследовании у 127 из 204 больных диабетом с помощью УЗИ была выявлена жировая инфильтрация печени, а у 87% этих пациентов, давших согласие на проведение биопсии, получено гистологическое подтверждение НАЖБП [22]. У больных НАЖБП обычно повышены концентрации сывороточных триглицеридов, а содержание липопротеинов высо-

кой плотности (ЛПВП) снижено. Распространенность НАЖБП среди лиц с дислипидемией составляет 50% [23].

Распространенность НАЖБП отличается среди лиц разного возраста, пола и этнической принадлежности [4]. В ряде исследований установлено, что распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом [24—28]. У пациентов старших возрастных групп возрастает вероятность развития выраженного фиброза печени, а также летального исхода [29—31]. Показано, что принадлежность к мужскому полу является фактором риска жировой болезни печени [4]. Например, в одном из исследований, включавшем 26 527 пациентов, проходивших медицинское освидетельствование, распространенность НАЖБП среди мужчин и женщин составила 31 и 16% соответственно [32]. Распространенность НАЖБП среди латиноамериканских пациентов была достоверно выше, чем среди представителей белой расы нелатиноамериканского происхождения. Среди темнокожих пациентов нелатиноамериканского происхождения распространенность НАЖБП была значительно ниже [15, 33—35]. Низкая распространенность НАЖБП (от 0,6 до 2,2%) характерна для американских индейцев и коренных жителей Аляски, хотя не исключено, что эти значения занижены, учитывая отсутствие гистологически подтвержденных данных [36, 37].

Имеются основания предполагать, что гипотиреоз, гипопитуитаризм, гипогонадизм, синдром обструктивного апноэ во сне и синдром поликистоза яичников являются, независимо от ожирения, важными факторами риска развития НАЖБП (см. табл. 4) [3].

Естественное течение НАЖБП

Эволюция гистологических изменений в печени среди пациентов с НАЖБП и НАСГ изучалась в нескольких исследованиях, большинство из которых включало небольшое число участников при относительно коротких периодах наблюдений [4, 7]. Тем не менее существует распространенное мнение, что у пациентов со стеатозом печени гистологические изменения развиваются очень медленно, тогда как при НАСГ они прогрессируют вплоть до формирования цирроза [4, 7].

Отдаленные исходы НАЖБП и НАСГ описаны в нескольких исследованиях [31, 38—45]. Их подробное обсуждение выходит за рамки настоящих рекомендаций, однако полученные результаты можно суммировать следующим образом: а) уровень смертности среди пациентов с НАЖБП повышен по сравнению с контрольной группой; б) наиболее частой причиной смерти пациентов с НАЖБП, стеатозом печени или НАСГ являются сердечно-сосудистые заболевания; в) среди пациентов с НАСГ (но не со стеатозом печени) повышен уровень смертности в связи с патологией печени.

Еще один косвенный фактор, подтверждающий прогрессирующий характер НАСГ, — картина криптогенного цирроза, развитие которого тесно связано с НАЖБП [46, 47]. У пациентов с криптогенным циррозом непропорционально высока встречаемость метаболических факторов риска (СД 2-го типа, ожирение, метаболический синдром), типичных для больных с НАЖБП. При биопсии печени у этих пациентов нередко выявляется не менее одного признака НАСГ, а результаты более углубленного исследования свидетельствуют об исчезновении по мере развития цирроза свойственных НАЖБП гистологических изменений [4, 7, 46, 47].

У пациентов с НАЖБП повышен риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которая, по-видимому, ограничивается случаями выраженного фиброза, а также цирроза печени [48—53]. В нескольких исследованиях проводилось сравнительное изучение естественного течения НАСГ с исходом в цирроз печени и цирроза печени, вызванного вирусом гепатита С [54—57]. В одном из крупномасштабных проспективных исследований, базированном на ультразвуковом методе исследования органов брюшной полости [55], отмечен более низкий уровень декомпенсации и смертности среди пациентов с циррозом печени в исходе НАСГ, по сравнению больными циррозом печени на фоне гепатита

С. В то же время согласно результатам международного исследования, включавшего 247 человек, 10-летняя выживаемость пациентов с выраженным фиброзом, а также циррозом печени в исходе НАЖБП, при средней длительности наблюдения $85,6 \pm 54,5$ мес, составила 81,5% и не отличалась от аналогичного показателя у пациентов с циррозом печени на фоне гепатита С [56]. Наиболее существенным является тот факт, что в обоих исследованиях риск развития ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе НАСГ был достоверно ниже, чем у больных с циррозом печени на фоне гепатита С [55, 56].

Употребление алкоголя и НАЖБП

Термин НАЖБП означает отсутствие злоупотребления алкоголем в настоящем или в недавнем прошлом. В то же время не существует точного определения понятия чрезмерного употребления алкоголя для пациентов с подозрением на НАЖБП. Согласно данным последнего консенсуса [58], для кандидатов на включение в клинические исследования по поводу НАСГ чрезмерным следует считать употребление алкоголя более 21 порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин на протяжении 2 лет, предшествующих первичному гистологическому исследованию. Кроме того, целесообразно использовать апробированные опросники для количественной оценки потребления алкоголя в контексте клинических испытаний. Определение избыточного употребления алкоголя в опубликованных в литературе работах, касающихся НАЖБП, имеет неоднозначный характер: от более чем одной порции (примерно 10 г этанола) ежедневно до более 40 г этанола в сутки; к тому же не всегда учитывался пол употреблявших алкоголь пациентов [59]. При несоответствии сведений об употреблении алкоголя, получаемых при опросах пациентов с подозрением на НАЖБП, клинической картине, необходим опрос ближайших родственников пациента.

Рекомендация:

1. Приемлемым определением чрезмерного употребления алкоголя при его оценке у пациентов с подозрением на НАЖБП в условиях клинической практики следует считать его употребление в среднем более 21 порции в неделю среди мужчин и более 14 порций в неделю среди женщин (**сила — 2, уровень — С**).

Оценка случайно выявленного стеатоза печени

У некоторых пациентов при инструментальном обследовании при отсутствии клинических признаков и симптомов или биохимических показателей расстройства функции печени иногда выявляется стеатоз печени. Это состояние нередко встречается в клинической практике, однако в опубликованных исследованиях систематический анализ характери-

стик и естественного течения НАЖБП у пациентов данной популяции не проводился.

Рекомендации:

2. Если у пациентов со стеатозом печени, случайно выявленным при амбулаторном обследовании с помощью инструментальных методов, имеются признаки или симптомы печеночного заболевания, или биохимические показатели, отражающие нарушения функции печени, это дает основание подозревать наличие НАЖБП и предпринимать соответствующие меры (**сила — 1, уровень — А**).
3. Если у пациентов со стеатозом печени, случайно выявленным при инструментальном обследовании, отсутствуют признаки или симптомы печеночного заболевания при сохранении нормальных биохимических показателей, отражающих функции печени, целесообразно провести оценку метаболических факторов риска (таких как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия) и альтернативных причин стеатоза печени (например, чрезмерное употребление алкоголя или использование лекарственных препаратов; **сила — 1, уровень — А**).
4. Не рекомендуется проводить гистологическое исследование у пациентов со стеатозом печени, выявленном при инструментальном обследовании, если отсутствуют признаки или симптомы печеночного заболевания при сохранении нормальных биохимических показателей (**сила — 1, уровень — В**).

Скрининговые исследования в учреждениях первичной медицинской помощи, диабетологических клиниках и клиниках по лечению ожирения

Спорным остается вопрос о целесообразности систематического скрининга на НАЖБП среди пациентов, входящих в группы риска, в частности, страдающих диабетом и ожирением. Однако следует учитывать существенные пробелы в наших знаниях относительно диагностики, клинического течения и терапии НАЖБП. При сохранении у пациентов с НАЖБП и НАСГ нормальных показателей функции печени скрининговые тесты могут оказаться недостаточно чувствительными, в отличие от УЗИ; однако последнее слишком сложно и дорого в качестве метода скрининга.

Рекомендация:

5. Скрининг на НАЖБП среди взрослых пациентов, посещающих учреждения первичной медицинской помощи, а также входящих в группы повышенного риска и посещающих диабетологические клиники или клиники по лечению ожирения, не рекомендуется в связи с отсутствием общепринятых подходов к диагностике и лечению данной патологии и недостатком знаний относительно долгосрочной

пользы и экономической эффективности скрининговых исследований (**сила — 1, уровень — В**).

Скрининг членов семьи

Случайные наблюдения и данные некоторых опубликованных исследований свидетельствуют о семейной природе и наследуемости НАЖБП [60—63], хотя достоверных сведений на этот счет нет. Как показано в ретроспективном когортном исследовании I. Willner и соавт., 18% пациентов с НАСГ имели близких родственников с этим заболеванием [61]. В исследовании, включавшем небольшое число семей, продемонстрировано, что пациенты с НАЖБП имели достоверно больше ближайших родственников, страдающих циррозом печени, чем сопоставимые с ними здоровые люди из контрольной группы; одновременно отмечалась тенденция к семейной предрасположенности к развитию НАЖБП и криптогенного цирроза печени [62]. В другом подобном исследовании, включавшем детей с избыточной массой тела и сопутствующей НАЖБП или без нее [63], частота наследования измеренной с помощью МРТ жирной фракции печени с поправкой на возраст, пол, расу и ИМТ составляла 0,386; стеатоз печени был обнаружен у 18% членов семей, в которых дети имели НАЖБП, несмотря на сохранение у них нормальной активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и отсутствие ожирения.

Рекомендация:

- б. В настоящее время скрининг ближайших родственников на наличие НАЖБП признан нецелесообразным (**сила — 1, уровень — В**).

Первичная оценка

Диагноз НАЖБП ставится в следующих случаях:

- 1) при наличии стеатоза печени по данным инструментальных методов обследования, а также по морфологическим данным; б) при отсутствии злоупотребления алкоголем; в) при отсутствии конкурирующих этиологических факторов стеатоза печени; г) при отсутствии сопутствующих причин хронического заболевания печени.

Наиболее часто встречающимися альтернативными причинами стеатоза печени являются злоупотребление алкоголем, вирус гепатита С, использование лекарственных средств, парентеральное питание, болезнь Вильсона и выраженное истощение (см. табл. 2). При оценке пациента с впервые заподозренной НАЖБП важно исключить такие причины хронического поражения печени, как гемохроматоз, заболевания печени аутоиммунной природы, хронический вирусный гепатит и болезнь Вильсона [3]. Небольшое повышение уровня сывороточного ферритина довольно часто встречается у пациентов с НАЖБП, что не всегда является индикатором избыточного накопления железа в органах и тканях [3,

64]. При обнаружении повышенного содержания сывороточного ферритина и насыщения трансферрина железом у пациентов с подозрением на НАЖБП необходимо генетическое тестирование на гемохроматоз. Мутации в гене *HFE* у пациентов с НАЖБП отмечаются с переменной частотой, однако их клиническая значимость до конца не ясна [64]. Для количественной оценки содержания железа в печени, а также исключения значимого повреждения гепатоцитов и развития фиброза, пациентам с предполагаемой НАЖБП при выявлении гомо- или гетерозиготной мутации *C282U* в гене *HFE* показана пункционная биопсия печени [65]. Характерное для пациентов с НАЖБП повышенное содержание сывороточных аутоантител, как правило, рассматривается как наличие сопутствующего заболевания [3]. В крупномасштабном исследовании, проведенном NASH Clinical Research Network, положительные сывороточные антиядерные и антигладкомышечные антитела (ANA более 1: 160 или ASMA более 1: 40 соответственно), обнаружены у 21% пациентов с подтвержденным диагнозом НАЖБП; их присутствие не ассоциировалось с более выраженными гистологическими изменениями [66].

Рекомендации:

7. При оценке пациентов с подозрением на НАЖБП важно исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующее хроническое заболевание печени (**сила — 1, уровень — А**).
8. При устойчивом высоком уровне сывороточного ферритина и выраженном увеличении содержания железа, особенно на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации *C282U* в гене *HFE* может потребоваться биопсия печени (**сила — 1, уровень — В**).
9. При обнаружении высоких титров аутоантител в сочетании с другими признаками, позволяющими предположить наличие аутоиммунного заболевания печени (очень высокая аминотрансферазная активность, повышенное содержание глобулинов), необходимо провести полное обследование, чтобы исключить аутоиммунное заболевание печени (**сила — 1, уровень — В**).

Неинвазивная оценка стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени при НАЖБП

В естественном течении НАЖБП можно выделить два варианта: неалкогольный стеатоз печени, как правило, протекающий доброкачественно, и НАСГ, который может трансформироваться в цирроз, печеночную недостаточность и рак печени. Согласно современным представлениям, биопсия печени является наиболее достоверным способом идентификации стеатогепатита и фиброза у пациентов с НАЖБП, однако общепризнано, что применение этого метода ограничивается его высокой стоимостью, ошибками выборочного исследования, а

также связанными с проведением исследования осложнениями вплоть до летального исхода. В то же время определение уровня сывороточных аминотрансфераз и использование инструментальных методов обследования, таких как УЗИ, КТ и МРТ органов брюшной полости, не позволяют достоверно оценить наличие стеатогепатита и стадию фиброза печени у пациентов с НАЖБП. Это объясняет повышенный интерес, проявляемый к разработке принципов клинического прогнозирования и использованию неинвазивных биомаркеров для идентификации стеатогепатита у пациентов с НАЖБП [7]. Однако детальное обсуждение этого вопроса выходит за рамки настоящих практических рекомендаций.

Метаболический синдром служит важным предиктором стеатогепатита у пациентов с НАЖБП [3, 7, 67–69], что можно использовать для выявления больных с устойчивыми нарушениями биохимических показателей функции печени, которым показано проведение биопсии печени с целью диагностики и определения прогноза заболевания.

Все большее внимание привлекают неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с НАЖБП [7]. К их числу относятся балльная оценка фиброза печени (NFS) [70], тест с использованием сывороточных биомаркеров (ELF) [70] и эластография. Для балльной оценки фиброза при НАЖБП используются шесть легко определяемых показателей: возраст, ИМТ, уровень глюкозы крови, количество тромбоцитов, содержание альбумина и отношение аспартатаминотрансферазы (АСТ) к АЛТ. Формула для расчета NFS широко доступна (см. <http://nafldscore.com>). При проведении метаанализа, в который вошли 13 исследований, включавших в общей сложности 3064 пациентов [7], согласно NFS-индексу, площадь под ROC-кривой (AUROC) для прогнозирования прогрессирующего фиброза (т.е. мостовидного фиброза или цирроза печени) составила 0,85. Значение индекса менее –1,455 с чувствительностью 90% и специфичностью 60% свидетельствовало об отсутствии прогрессирующего фиброза, тогда как при значении этого показателя более 0,676 зарегистрированы чувствительность 67% и специфичность 97% при определении прогрессирующего фиброза. В формулу для расчета ELF-теста входят значения уровней следующих белков сыворотки: гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и аминоконцевого пропептида проколлагена типа III (PIIINP). Значение AUROC для обнаружения прогрессирующего фиброза с помощью данного теста равнялось 0,90, чувствительность и специфичность составили 80 и 90% соответственно [71].

В настоящее время интенсивно исследуется возможность использования концентрации фрагментов цитокреатина-18 (СК18) в плазме крови в каче-

стве новых биомаркеров наличия стеатогепатита у пациентов с НАЖБП [7, 72]. А. Wiecewska и соавт. [72] измерили уровень фрагментов СК18 в пробах плазмы, полученных от 44 произвольно отобранных пациентов с подозрением на НАЖБП, одновременно с биопсией печени и сравнили полученные результаты с данными иммуногистохимического исследования. Оказалось, что у пациентов с НАСГ концентрация фрагментов СК18 была значительно выше, чем у больных со стеатозом печени или при нормальных результатах морфологического исследования. Медиана данного показателя у пациентов с НАСГ составила 765,7 ЕД/л по сравнению с 202,4 ЕД/л у пациентов со стеатозом печени и 215,5 ЕД/л у здоровых лиц ($p < 0,001$). Эти показатели служили независимыми предикторами НАЖБП (ОР 1,95; 95% ДИ 1,18—3,22 для каждого повышения концентрации на 50 ЕД/л). Аналогичные данные получены в нескольких последующих исследованиях, а согласно результатам метаанализа, определение концентраций СК18 в плазме позволяет диагностировать стеатогепатит у пациентов с НАЖБП с чувствительностью и специфичностью 78 и 87% соответственно при величине AUROC 0,82 (95% ДИ 0,78—0,88) [7]. Несмотря на весьма обнадеживающие результаты исследований, доступность данного метода в настоящее время ограничена. Кроме того, в каждом отдельном исследовании использовались свои границы нормальных значений, тогда как общепризнанная норма для идентификации стеатогепатита отсутствует.

Эластография — неинвазивный метод, позволяющий оценить жесткость печени, успешно используемый для выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с гепатитами В и С. Хотя результаты метаанализа продемонстрировали высокие чувствительность и специфичность этого метода для идентификации фиброза при НАЖБП [7], его эффективность значительно снижается у пациентов с высоким ИМТ. Кроме того, возможность применения данного метода в США ограничена. Другие инструментальные методы обследования, такие как МР-эластография, хотя и доступны в США, в клинической практике используются редко.

Применение описанных прогностических моделей и биомаркеров ограничено, главным образом, тем, что они оценивались преимущественно в кросс-секционных исследованиях, поэтому целесообразность их использования для динамического наблюдения за течением заболевания, прогнозирования его исхода или оценки эффективности терапии требует подтверждения.

Рекомендации:

10. Поскольку наличие метаболического синдрома служит предиктором стеатогепатита у пациентов с НАЖБП, его наличие является показанием к проведению биопсии печени (**сила — 1, уровень — В**).

11. NFS-индекс является клинически ценным инструментом для выявления пациентов с НАЖБП, у которых высока вероятность мостовидного фиброза и/или цирроза (**сила — 1, уровень — В**).

12. Хотя концентрация СК18 в сыворотке является перспективным биомаркером для диагностики стеатогепатита, его преждевременно рекомендовать для использования в повседневной клинической практике (**сила — 1, уровень — В**).

Когда следует проводить биопсию печени у пациентов с НАЖБП?

Биопсия печени остается «золотым стандартом» для оценки гистологической картины печени у пациентов с НАЖБП. Однако это достаточно дорогостоящая процедура, создающая опасность развития ряда осложнений и, в редких случаях, летального исхода. Таким образом, данное исследование показано лишь тем пациентам, которым может принести наибольшую пользу с точки зрения диагностики, лечения и прогноза заболевания.

Рекомендации:

13. Биопсия печени показана пациентам с НАЖБП, имеющим высокую вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени (**сила — 1, уровень — В**).
14. Наличие метаболического синдрома и определенные результаты NFS-индекса могут быть использованы выделения лиц с высоким риском стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени (**сила — 1, уровень — В**).
15. Биопсия печени показана пациентам с подозрением на НАЖБП, у которых без ее проведения нельзя исключить наличие конкурирующих этиологических факторов стеатоза печени, а также сопутствующих хронических заболеваний печени (**сила — 1, уровень — В**).

Лечение больных с НАЖБП

Лечение пациентов с НАЖБП включает лечение не только болезни печени, но и связанных с ней метаболических расстройств и сопутствующих состояний, таких как ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и СД 2-го типа. Поскольку пациенты с НАЖБП без стеатогепатита имеют благоприятный прогноз с точки зрения состояния печени, лечение показано только при наличии НАСГ.

Изменение образа жизни

Многочисленные исследования показывают, что изменение образа жизни приводит к снижению уровня аминотрансфераз, а также выраженности стеатоза печени при его оценке как ультразвуковым методом [73, 80], так и посредством МРТ органов брюшной полости или спектроскопии [81, 94]. По данным метаанализа, большинство из 15 ранних вы-

борок и клинических исследований, проводившихся с 1967 по 2000 г., продемонстрировало уменьшение активности аминотрансфераз и выраженности стеатоза печени, что оценивалось с помощью УЗИ у пациентов, использовавших разнообразные диеты, отличавшиеся по калорийности и составу основных компонентов (низкое или высокое содержание углеводов и жиров в целом, насыщенных или ненасыщенных жиров в частности) [95]. Однако результаты этих исследований не позволяют сделать однозначные выводы, так как они включали небольшое число пациентов, были в основном неконтролируемыми и в них редко использовалась морфологическая оценка изменений ткани печени в качестве первичной конечной точки. В ряде недавних неконтролируемых исследований также показано снижение активности аминотрансфераз и уменьшение выраженности стеатоза печени по данным морфологического исследования под воздействием изменений образа жизни [96—98].

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) изучали действие орлистата (ингибитора кишечных липаз) в сочетании с коррекцией образа жизни. В одном из них, проведенном с использованием ультразвукового метода [99], показано, что орлистат снижал активность АЛТ и уменьшал выраженность стеатоза печени, однако его действие на гистологическую картину печени неизвестно, так как большинству пациентов по завершении исследования биопсия печени не проводилась. В то же время в исследовании, проведенном S. Harrison и соавт. [100], снижения массы тела и улучшения гистологической картины печени под воздействием орлистата не выявлено.

Наиболее убедительные доказательства важности снижения веса для улучшения гистологической картины печени при НАСГ получены в рандомизированном исследовании, включавшем 31 тучного пациента с этой патологией. Показано, что существенные изменения образа жизни, такие как переход на более рациональную диету, поддержание режима умеренной физической нагрузки (200 мин физических упражнений в неделю на протяжении 48 нед) приводили к более выраженному улучшению гистологической картины печени по сравнению с базовыми рекомендациями, касающимися питания [101]. В первом случае пациенты теряли 9,3% веса по сравнению с 0,2% во второй группе после консультации диетолога при отсутствии других изменений образа жизни, что приводило к уменьшению выраженности стеатоза, некроза и воспаления в печени, но не фиброза. Существенно, что снижение веса не менее чем на 7% ассоциировалось со значимым уменьшением выраженности стеатоза, воспаления в ткани печени, баллонной дистрофии и значения NAS-индекса [101]. Сходные результаты получены в исследовании S. Harrison и соавт. [100],

в котором потеря пациентами более 5% веса привела к уменьшению выраженности стеатоза, тогда как потеря не менее 9% ассоциировалась со значимым снижением выраженности стеатоза, а также с уменьшением активности воспаления в печени, баллонной дистрофии и NAS.

В нескольких последних исследованиях для оценки изменений содержания жировых включений в печени после коррекции образа жизни использовали МР-спектроскопию. Результаты этих исследований с применением разнообразных терапевтических воздействий (только диеты [81, 83, 84, 89, 92, 93] или ее комбинации с физическими упражнениями различной интенсивности [82, 85—88, 92, 94]) убедительно свидетельствуют об уменьшении количества жировой ткани в печени на 20—81% (в среднем почти на 40%). Содержание печеночного жира уменьшалось пропорционально степени изменения образа жизни и обычно ассоциировалось с потерей приблизительно 5—10% веса тела [82, 88, 92].

Влияние физических нагрузок без коррекции питания на стеатоз печени изучалось в четырех исследованиях с использованием МР-спектроскопии [102—105]. Программа физических упражнений включала 2—3 еженедельные тренировки по 30—60 мин каждая на протяжении 6—12 нед. Во всех этих исследованиях, кроме одного [101], наблюдалось уменьшение содержания жировых включений при отсутствии существенного изменения веса тела.

Рекомендации:

16. Потеря веса обычно приводит к уменьшению выраженности стеатоза печени как при использовании только гипокалорийной диеты, так и при ее сочетании с повышением физической активности (**сила — 1, уровень — А**).
17. Для уменьшения выраженности стеатоза печени обычно требуется снижение веса тела не менее чем на 3—5% от исходного значения, однако для устранения некротических и воспалительных изменений в ткани печени оно должно быть значительно больше — до 10% (**сила — 1, уровень — В**).
18. У взрослых пациентов с НАЖБП физическая нагрузка может уменьшить выраженность стеатоза печени даже при отсутствии дополнительных воздействий, однако ее влияние на улучшение других аспектов гистологической картины печени остается неизвестным (**сила — 1, уровень — В**).

Применение препаратов, повышающих чувствительность к инсулину

Метформин

Влияние метформина на активность аминотрансфераз и гистологическую картину печени у пациентов с НАСГ изучалось в нескольких исследованиях. Первые небольшие открытые исследования продемонстрировали снижение степени инсулино-

резистентности и активности аминотрансфераз [106—108], но не выявили существенного улучшения гистологической картины печени [107, 108]. В открытом исследовании, включавшем 110 пациентов с НАСГ, 55 участников ежедневно получали по 2 г метформина, тогда как 28 других пациентов получали витамин Е в суточной дозе 800 МЕ; еще у 27 пациентов добивались снижения веса тела назначением соответствующей диеты на 12 мес [109]. Метформин вызывал более выраженное изменение активности аминотрансфераз, чем витамин Е или соблюдение диеты. Тем не менее парные биопсии печени, проведенные у 17 пациентов, получавших метформин, выявили весьма незначительное уменьшение выраженности стеатоза и воспаления в ткани печени. В условиях открытого исследования, продолжавшегося 48 нед, только у 30% из 26 получавших метформин пациентов снизилась активность НАСГ. Однако интерпретация результатов этого исследования затрудняется ввиду значительного уменьшения веса тела у пациентов, реагировавших на терапию (19% из них потеряли более 10 кг каждый) [110]. J. Naukeland и соавт. [112] отмечали такое же отсутствие эффективности метформина в более крупном (48 участников) РКИ. В исследовании эффективность метформина сравнивалась с плацебо при сходной диете и режиме физических нагрузок в обеих группах. В других исследованиях также не выявлено значимого положительного действия метформина на чувствительность печени к инсулину, активность аминотрансфераз [111—116] или гистологическую картину печени [111, 113, 116]. Результаты метаанализа [4] свидетельствовали о том, что прием метформина в течение 6—12 мес в сочетании с изменением образа жизни не снижает активность аминотрансфераз и не улучшает гистологическую картину печени по сравнению с влиянием на эти показатели только коррекции образа жизни без терапии метформином, независимо от его дозы, а также наличия или отсутствия СД.

Рекомендация:

19. *Метформин не оказывает существенного влияния на гистологическую картину печени; прием метформина не рекомендован в качестве специфического средства для лечения заболеваний этого органа у взрослых пациентов с НАСГ (сила — 1, уровень — А).*

Тиазолидиндионы

В нескольких исследованиях изучалось действие пиоглиитазона и розиглиитазона на активность аминотрансфераз и гистологическую картину печени у взрослых пациентов с НАЖБП. В одном из неконтролируемых открытых исследований [117], включавшем 22 пациента с НАСГ, подтвержденной с помощью пункционной биопсии, использование розиглиитазона позволило снизить активность аминотрансфераз, выраженность стеатоза печени, баллонной дистрофии и воспаления, но не повлияло на выраженность фиброза печени. Вместе с тем в одном из РКИ, проведенном V. Ratziu и соавт. [118], показано, что розиглиитазон эффективно снижает активность аминотрансфераз и выраженность стеатоза, но не влияет на некротический процесс в ткани печени, а также выраженность фиброза. При продолжении этого открытого исследования в течение 2 лет получен аналогичный результат [119]. R. Belfort и соавт. провели РКИ эффективности пиоглиитазона (в дозе 45 мг/сут), назначавшегося пациентам с НАСГ при сопутствующем нарушении толерантности к глюкозе или СД 2-го типа [120]. Несмотря на значимый прирост массы тела ($2,5 \pm 0,5$ кг), пиоглиитазон оказывал выраженное положительное влияние на активность аминотрансфераз, выраженность стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления в ткани печени. Терапия пиоглиитазоном улучшала показатели NAS-индекса у 73% получавших его пациентов по сравнению с 24% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$); одновременно отмечалась тенденция к уменьшению выраженности фиброза среди пациентов, получавших пиоглиитазон ($p = 0,08$). G. Aithal и соавт. провели РКИ с целью оценки влияния изменения образа жизни у 74 пациентов с НАСГ, получавших пиоглиитазон (30 мг/сут) или плацебо на протяжении 12 мес [121]. В то время как существенного снижения выраженности стеатоза под влиянием терапии по сравнению с группой плацебо не отмечалось, показано статистически достоверное уменьшение повреждения гепатоцитов и выраженности фиброза печени [121]. PIVENS — крупномасштабное многоцентровое РКИ [122] с участием 247 пациентов с НАСГ без СД, которые на протяжении 24 мес получали пиоглиитазон (30 мг/сут), витамин Е (800 МЕ/сут) или плацебо. В качестве главного критерия эффективности использовалось улучшение показателя NAS-индекса не менее чем на 2 балла с одновременным уменьшением выраженной баллонной дистрофии гепатоцитов не менее чем на 1 балл, аналогичным уменьшением воспаления в ткани печени или выраженности стеатоза при отсутствии увеличения выраженности фиброза печени [122]. Эти результаты были достигнуты у 19% пациентов в группе плацебо по сравнению с 34% среди пациентов, получавших пиоглиитазон ($p = 0,04$ по сравнению с плацебо) и витамин Е ($p = 0,001$ по сравнению с плацебо) [122]. Поскольку в рассматриваемом исследовании для сравнения использовались две пары групп (пиоглиитазон в сопоставлении с плацебо и витамин Е в сопоставлении с плацебо), можно было ожидать, что величина $p = 0,025$ будет свидетельствовать о статистической значимости выявленных различий. Поэтому, несмотря на улучшение гистологической картины печени под воздействием пиоглиитазона, главного кри-

терия, выраженность стеатоза печени, баллонной дистрофии и воспаления, но не повлияло на выраженность фиброза печени. Вместе с тем в одном из РКИ, проведенном V. Ratziu и соавт. [118], показано, что розиглиитазон эффективно снижает активность аминотрансфераз и выраженность стеатоза, но не влияет на некротический процесс в ткани печени, а также выраженность фиброза. При продолжении этого открытого исследования в течение 2 лет получен аналогичный результат [119]. R. Belfort и соавт. провели РКИ эффективности пиоглиитазона (в дозе 45 мг/сут), назначавшегося пациентам с НАСГ при сопутствующем нарушении толерантности к глюкозе или СД 2-го типа [120]. Несмотря на значимый прирост массы тела ($2,5 \pm 0,5$ кг), пиоглиитазон оказывал выраженное положительное влияние на активность аминотрансфераз, выраженность стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления в ткани печени. Терапия пиоглиитазоном улучшала показатели NAS-индекса у 73% получавших его пациентов по сравнению с 24% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$); одновременно отмечалась тенденция к уменьшению выраженности фиброза среди пациентов, получавших пиоглиитазон ($p = 0,08$). G. Aithal и соавт. провели РКИ с целью оценки влияния изменения образа жизни у 74 пациентов с НАСГ, получавших пиоглиитазон (30 мг/сут) или плацебо на протяжении 12 мес [121]. В то время как существенного снижения выраженности стеатоза под влиянием терапии по сравнению с группой плацебо не отмечалось, показано статистически достоверное уменьшение повреждения гепатоцитов и выраженности фиброза печени [121]. PIVENS — крупномасштабное многоцентровое РКИ [122] с участием 247 пациентов с НАСГ без СД, которые на протяжении 24 мес получали пиоглиитазон (30 мг/сут), витамин Е (800 МЕ/сут) или плацебо. В качестве главного критерия эффективности использовалось улучшение показателя NAS-индекса не менее чем на 2 балла с одновременным уменьшением выраженной баллонной дистрофии гепатоцитов не менее чем на 1 балл, аналогичным уменьшением воспаления в ткани печени или выраженности стеатоза при отсутствии увеличения выраженности фиброза печени [122]. Эти результаты были достигнуты у 19% пациентов в группе плацебо по сравнению с 34% среди пациентов, получавших пиоглиитазон ($p = 0,04$ по сравнению с плацебо) и витамин Е ($p = 0,001$ по сравнению с плацебо) [122]. Поскольку в рассматриваемом исследовании для сравнения использовались две пары групп (пиоглиитазон в сопоставлении с плацебо и витамин Е в сопоставлении с плацебо), можно было ожидать, что величина $p = 0,025$ будет свидетельствовать о статистической значимости выявленных различий. Поэтому, несмотря на улучшение гистологической картины печени под воздействием пиоглиитазона, главного кри-

терия эффективности на фоне его применения достигнуть не удалось. В то же время разрешение НАСГ, что в исследовании являлось дополнительным критерием эффективности терапии, достигалось у достоверно большего числа пациентов, получавших пиоглитазон, по сравнению с группой плацебо (47% по сравнению с 21%, $p=0,001$) [122]. На фоне терапии пиоглитазоном отмечался прирост массы тела на 4,7 кг, что было достоверно выше по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$). Все больные хорошо переносили лечение пиоглитазоном и витамином Е, а частота нежелательных реакций на фоне их применения достоверно не отличалась.

Метаанализ, включавший РКИ [4], показал, что пиоглитазон достоверно уменьшает выраженность стеатоза (ОР 4,05; 95% ДИ 2,58—6,35) и воспаления в ткани печени (ОР 3,53; 95% ДИ 2,21—5,64), но не фиброза (ОР 1,40, 95% ДИ 0,87—2,24).

Остается спорным вопрос о безопасности длительного применения тиазолидиндионов с точки зрения возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, застойной сердечной недостаточности, рака мочевого пузыря и уменьшения плотности костной ткани. Согласно результатам метаанализа, включавшего 19 исследований, в который вошли 1690 пациентов с СД 2-го типа [123], терапия пиоглитазоном приводила к достоверному снижению (примерно на 18%) летальности, инфаркта миокарда или инсульта ($p=0,005$). Однако одновременно на фоне применения пиоглитазона увеличивалась частота развития застойной сердечной недостаточности (на 2,3% по сравнению с 1,8% в группе контроля, $p=0,002$). Таким образом, необходимо с осторожностью назначать пиоглитазон пациентам с нарушениями функции миокарда. Ввиду повышенного риска коронарных расстройств на фоне терапии розиглитазоном, он запрещен к продаже в европейских странах, а в США его применение сильно ограничено.

Рекомендация:

20. *Пиоглитазон можно использовать для лечения гистологически подтвержденного НАСГ. Однако следует учитывать, что большинство пациентов с этой патологией, участвовавших в клинических испытаниях пиоглитазона, не страдали СД, а безопасность и эффективность длительной терапии пиоглитазоном у пациентов с НАСГ не доказаны (сила — I, уровень — В).*

Витамин Е

Считается, что развитие оксидативного стресса является ключевым механизмом повреждения гепатоцитов и прогрессирования заболевания у пациентов с НАСГ. Витамин Е является широко известным антиоксидантом, исследовавшимся в качестве средства терапии НАСГ [124—128]. Однако сравнение результатов разных клинических исследований за-

труднено из-за использования разных критериев включения, дозировок препарата, использования разнообразных лекарственных форм витамина Е, что обуславливало разную биодоступность препарата. В ряде исследований дополнительно назначались другие антиоксиданты, а также лекарственные средства других групп. Кроме того, оценка терапии ограничивалась недостатком морфологических данных. Большинство исследований включало малое число участников и не отвечало критериям CONSORT для клинических испытаний, или соответствующие данные отсутствуют в публикациях. Несмотря на описанные ограничения, можно сделать следующие выводы: 1) применение витамина Е приводит к уменьшению активности аминотрансфераз у пациентов с НАСГ; 2) исследования, включавшие морфологическую оценку изменений ткани печени на фоне терапии, свидетельствуют о положительном действии витамина Е на выраженность стеатоза, воспаление в ткани печени и баллонную дистрофию гепатоцитов, а также на регрессию стеатогепатита у взрослых пациентов с НАСГ; 3) витамин Е не влияет на выраженность фиброза печени. В двух метаанализах [8, 129] существенное положительное действие витамина Е на гистологическую картину печени не выявлено, однако они проводились до публикации результатов исследований PIVENS [122] и TONIC [130]. В самом крупном исследовании (PIVENS) пациенты принимали внутрь RRR- α -токоферол в дозе 800 МЕ/сут на протяжении 96 нед [122]. Улучшение гистологической картины ткани печени было достигнуто у большего количества участников, принимавших витамин Е, чем в группе плацебо (42% по сравнению с 19%, $p<0,001$).

Одна из проблем, связанная с применением витамина Е, заключается в отсутствии единого мнения относительно повышения уровня общей смертности на фоне такой терапии. В некоторых метаанализах показано увеличение общей смертности при использовании высоких доз витамина Е [131, 132], однако другие авторы [133—135] подобной связи не наблюдали. Результаты РКИ продемонстрировали, что ежедневный прием витамина Е в дозе 400 МЕ ассоциирован с повышением риска возникновения рака предстательной железы у относительно здоровых мужчин (1,6 случая на 1000 человек, принимающих витамин Е, в год) [136].

Рекомендации:

21. *Витамин Е (α -токоферол) в суточной дозе 800 МЕ улучшает гистологическую картину печени у взрослых пациентов с НАСГ, не страдающих СД. Таким образом, его можно отнести к средствам терапии первой линии для таких больных (сила — I0, уровень — В).*
22. *До получения убедительных данных об эффективности витамина Е его не следует назначать пациентам с НАСГ, страдающим СД, пациентам с*

НАЖБП, не подтвержденной гистологическим исследованием, а также при развитии цирроза печени в исходе НАСГ и криптогенном циррозе печени (сила — 1, уровень — С).

Урсодезоксихолевая кислота, ω -3-жирные кислоты и другие лекарственные средства

В нескольких исследованиях изучали действие урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в стандартных и высоких дозах на уровень аминотрансфераз и стеатоз печени у пациентов с НАЖБП, а также на гистологическую картину печени у больных с НАСГ [126, 137—140]. Все эти исследования, кроме одного [139], проводились для подтверждения концепции клинической эффективности УДХК и включали небольшое число участников и/или суррогатные критерии эффективности. Заслуживает особого внимания тот факт, что в одном крупномасштабном многоцентровом РКИ [139] убедительно продемонстрировано отсутствие у пациентов с НАСГ положительного влияния УДХК на гистологическую картину печени по сравнению с плацебо. В США разрешено использование ω -3-жирных кислот для лечения гипертриглицеридемии. Изучалась возможность применения этих препаратов для терапии НАЖБП на животных и у человека [141]. Опубликованный G. Masterton и соавт. литературный обзор, касающийся применения ω -3-жирных кислот при НАЖБП [142], содержит экспериментальные данные, свидетельствующие об их эффективности, однако интерпретации полученных у людей данных препятствуют малые размеры выборок и методические ошибки. В США проводится крупномасштабное исследование одной из ω -3-жирных кислот (эйкозапентаеновой кислоты) как средства терапии НАСГ. В небольших испытаниях для подтверждения концепции клинической эффективности исследовалось также более 10 других лекарственных средств, однако подробная оценка полученных результатов выходит за рамки настоящих практических рекомендаций.

Рекомендации:

23. *Не рекомендовано применение УДХК для лечения НАЖБП или НАСГ (сила — 1, уровень — В).*
24. *В настоящее время преждевременно рекомендовать ω -3-жирные кислоты для терапии НАЖБП или НАСГ, однако их можно рассматривать как средства терапии первой линии для пациентов с гипертриглицеридемией при НАЖБП (сила — 1, уровень — В).*

Бариатрическая хирургия

Поскольку у большинства пациентов, получающих бариатрическое хирургическое лечение, имеется сопутствующая жировая болезнь печени, бариатрическая хирургия верхних отделов пищеваритель-

ного тракта представляет интерес в качестве потенциального метода лечения НАСГ. РКИ с целью оценки отдельных видов хирургических вмешательств для специфического лечения НАЖБП и НАСГ не проводились. Тем не менее имеются сообщения о нескольких ретроспективных и проспективных когортных исследованиях, в которых сравнивалась гистологическая картина печени тучных пациентов до и после бариатрического хирургического вмешательства. К сожалению, в большинстве этих исследований биопсия печени проводилась в разные сроки после вмешательства и только у тех пациентов, которым проводилось грыжесечение или разделение спаек. Единственным исключением является исследование P. Mathurin и соавт., в котором производилось проспективное сопоставление клинических данных с результатами оценки гистологической картины печени [143]. Исследование включало 381 взрослого пациента с выраженным ожирением, которому проводилась биопсия печени до, через 1 и 5 лет после хирургического лечения. Желудочный бандаж, операции желудочного и билиоинтестинального шунтирования были проведены у 56, 23 и 21% пациентов соответственно. Эти процедуры привели к значительному уменьшению встречаемости и выраженности стеатоза и баллонной дистрофии через 1 год и 5 лет после лечения по сравнению с исходными данными. У 99 пациентов с вероятным или определенным до начала лечения диагнозом НАСГ встречаемость и выраженность стеатоза печени и баллонной дистрофии гепатоцитов, уровень индекса NAS достоверно снизились через 1 год и 5 лет после хирургического вмешательства. Большинство положительных морфологических изменений отмечалось уже в течение 1-го года после хирургического лечения, а гистологическая картина печени через 1 год и 5 лет после него существенно не отличалась. Через 5 лет после хирургического вмешательства произошло небольшое, но статистически достоверное увеличение выраженности фиброза (от исходного уровня $0,27 \pm 0,55$ до $0,36 \pm 0,59$, $p=0,001$). Несмотря на это, через 5 лет 96% пациентов имели фиброз стадии F1 и ниже и только 0,5% — стадии F3. Иными словами, отсутствовало клинически значимое прогрессирование фиброза, которое можно было бы напрямую связать с хирургическим вмешательством. В подгруппе пациентов с установленным или предполагаемым диагнозом НАСГ в последующие 1 и 5 лет после лечения не происходило прогрессирования фиброза по сравнению с его первоначальной тяжестью, оценивавшейся на основании исследования биоптата. Поскольку рассматриваемое исследование не включало пациентов с фиброзом на стадиях F3 и F4 до начала лечения, оно не позволяет оценить влияние хирургического лечения на гистологическую картину печени у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени.

В двух метаанализах оценивалось воздействие методов бариатрической хирургии на гистологическую картину печени пациентов с НАЖБП [144, 145]. Результаты метаанализа, выполненного R. Mummadi и соавт. [144], свидетельствуют об улучшении или полной регрессии стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени после бариатрического вмешательства. В то же время в Кохрановском обзоре [145] указано, что отсутствие РКИ и квазирандомизированных клинических исследований препятствует однозначной оценке пользы или вреда бариатрической хирургии в качестве метода лечения пациентов с НАСГ.

Рекомендации:

25. *Утучных пациентов с НАЖБП или НАСГ (без подтвержденного цирроза печени), которые во всех других отношениях подходят для бариатрического хирургического лечения верхних отделов пищеварительного тракта, отсутствуют противопоказания для такого вмешательства (сила — 1, уровень — А).*
26. *Не установлены вид, безопасность и эффективность методов бариатрической хирургии верхних отделов пищеварительного тракта у тучных пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП, которые во всех других отношениях подходят для такого вмешательства (сила — 1, уровень — В).*
27. *В настоящее время преждевременно рекомендовать бариатрическую хирургию верхних отделов пищеварительного тракта в качестве метода специфического лечения НАСГ (1В).*

Употребление алкоголя пациентами с НАЖБП и НАСГ

Злоупотребление алкоголем служит фактором риска развития хронического заболевания печени, поэтому пациенты с НАЖБП и НАСГ должны воздерживаться от чрезмерного употребления алкоголя. Национальный институт по изучению злоупотребления алкоголем и алкоголизма (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism — NIAAA*) определяет злоупотребление или рискованное употребление алкоголя как прием спиртного более 4 порций в день или более 14 порций в неделю для мужчин и более 3 порций в день или более 7 порций в неделю для женщин [146]. Результаты нескольких перекрестных исследований [147—153] свидетельствуют о благоприятном действии небольших количеств алкоголя (в среднем менее одной порции в день) на течение НАЖБП, установленной с помощью методов лабораторного и инструментального обследования. В настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие продолжающееся злоупотребление алкоголем на естественное течение НАЖБП или НАСГ. Действие умеренного употребления алкоголя на сердечно-сосудистую систему и риск возник-

новения рака у пациентов с НАЖБП также не изучалось.

Рекомендации:

28. *Пациентам с НАЖБП не следует злоупотреблять алкоголем (сила — 1, уровень — В).*
29. *В настоящее время не представляется возможным дать какие-либо рекомендации относительно умеренного употребления алкоголя пациентами с НАЖБП (сила — 1, уровень — В).*

Применение статинов у пациентов с НАЖБП и НАСГ

Пациенты с НАЖБП и НАСГ входят в группу повышенного риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, которые, по данным ряда исследований, являются главными причинами смертности в этой популяции [6]. Необходимо стратифицировать пациентов с НАЖБП в отношении риска сердечно-сосудистой патологии и принять соответствующие меры по устранению факторов риска этих заболеваний. Важное значение в контексте снижения риска сердечно-сосудистых болезней у пациентов с НАЖБП придается коррекции дислипидемии [154].

Статины образуют важный класс лекарственных средств для лечения дислипидемии, однако налицо устойчивое нежелание использовать эти препараты для лечения пациентов с подтвержденными или подозреваемыми хроническими заболеваниями печени, включая НАЖБП или НАСГ. Несмотря на то что у пациентов, получающих статины, активность аминотрансфераз часто повышена, выраженное повреждение печени под воздействием этих препаратов достаточно редко встречается в клинической практике. В одном РКИ и нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях [155—159] установлено, что а) применение статинов у пациентов с заболеваниями печени является безопасным и б) нет никаких данных, свидетельствующих о повышении риска тяжелого поражения печени под воздействием статинов у пациентов с хроническими заболеваниями печени, включая НАЖБП и НАСГ, по сравнению с пациентами без печеночной патологии.

Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что терапия статинами может улучшать биохимические характеристики и гистологическую картину печени у пациентов с НАСГ [159—167]. Эти исследования не имели строгого дизайна и включали небольшое количество больных. Анализ, посвященный исследованию причинно-следственных связей в исходе сердечно-сосудистых заболеваний (GREACE), показал, что статины достоверно улучшают биохимические показатели, отражающие функции печени и исход заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с повышенной активностью печеночных ферментов, в том числе

вследствие НАЖБП [165]. РКИ терапии НАСГ статинами с оценкой гистологической картины печени не проводились.

Рекомендации:

30. При отсутствии данных о повышенном риске серьезного поражения печени под воздействием статинов у пациентов с НАЖБП и НАСГ эти препараты можно использовать для лечения дислипидемии, ассоциирующейся с этими состояниями (сила — 1, уровень — В).
31. До морфологического подтверждения эффективности статинов в РКИ не рекомендуется использовать эти средства для специфического лечения пациентов с НАСГ (сила — 1, уровень — В).

НАЖБП у пациентов с другими хроническими заболеваниями печени

В связи с широкой распространенностью факторов риска НАЖБП и НАСГ у пациентов с другими хроническими заболеваниями печени нередко имеются характерные для НАЖБП гистологические изменения в этом органе [168]. Стеатоз печени часто сопутствует хронической инфекции вирусом гепатита С (HCV) и тесно ассоциируется с прогрессированием заболевания [169—171]. В одном из крупномасштабных исследований выявлена широкая распространенность стеатоза (40,5%) и стеатогепатита (15%) среди пациентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ), хотя предполагаемой причиной в некоторых из исследованных случаев, служило злоупотребление алкоголем [172]. В клинической практике признаки стеатоза и стеатогепатита достаточно часто обнаруживаются при морфологическом исследовании среди пациентов с ожирением и/или СД на фоне аутоиммунного заболевания печени.

Ожирение, инсулинорезистентность и стеатоз печени ассоциируются со снижением чувствительности к пегилированному интерферону и рибавирину при их использовании для лечения вируса гепатита С [173—175]. Ожирение не оказывает столь же выраженного отрицательного действия на чувствительность к терапии прямыми противовирусными агентами, в частности, ингибиторами протеазы [176—180], тогда как влияние инсулинорезистентности и стеатоза печени на такое лечение изучено недостаточно. Неизвестно, оказывает ли лечение стеатоза и стеатогепатита влияние на естественное течение других хронических заболеваний печени, в частности HCV и ПБЦ. Также неизвестно, эффективны ли такие лекарственные средства, как витамин Е и ниоглитазон, при лечении стеатоза и стеатогепатита у пациентов, имеющих и другие хронические заболевания печени.

Рекомендации:

32. При наличии стеатоза и стеатогепатита у пациентов, имеющих другие хронические заболева-

ния печени, важно оценить метаболические и альтернативные факторы риска стеатоза (сила — 1, уровень — В).

33. В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие положительное влияние витамина Е и ниоглитазона на течение других хронических заболеваний печени, имеющиеся у пациентов с НАЖБП и НАСГ (сила — 1, уровень — В).

Другие практические рекомендации

34. Необходим скрининг пациентов с циррозом печени в исходе НАСГ с целью выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка в соответствии с практическими рекомендациями AASLD/ACG [181] (сила — 1, уровень — В).
35. Необходим скрининг пациентов с циррозом печени в исходе НАСГ с целью выявления ГЦК в соответствии с практическими рекомендациями AASLD/ACG [182] (сила — 1, уровень — В).
36. Имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают целесообразность повторного гистологического исследования ткани печени в рутинном обследовании пациентов с НАЖБП и НАСГ (сила — 2, уровень С).

Особенности НАЖБП у детей и подростков

При выявлении НАЖБП у детей важно выяснить причины этой патологии, оценить вклад генетических факторов и факторов окружающей среды в развитие данного заболевания. Взрослые пациенты, у которых НАЖБП развилась в детском возрасте, характеризуются повышенной вероятностью возникновения ранних или тяжелых осложнений этого заболевания. Самые ранние случаи НАЖБП описаны у детей 2 лет, а случаи цирроза печени в исходе НАСГ — у детей 8 лет [183, 184].

Распространенность и факторы риска

Оценка распространенности НАЖБП в детских популяциях представляет такие же трудности, какие были описаны для взрослых. Показатели распространенности варьируют в зависимости от используемых тестов и методов визуализации, а также пола, возраста, этнической принадлежности пациентов и географического региона, в котором они проживают. Исследование детей с избыточным весом в школах Миннесоты, Калифорнии, Техаса и Луизианы с использованием отклонений уровня АЛТ от нормальных значений в качестве суррогатного маркера выявило необъяснимое повышение этого параметра (более 40 ЕД/л) у 23% обследованных в возрасте 17—18 лет [183]. При вскрытии 742 трупов детей от 2 до 19 лет, погибших неестественной смертью, использование в качестве «золотого стандарта» гистологической картины печени выявило распространенность НАЖБП на уровне 9,6% (с поправкой

на возраст, пол, расу и этническую принадлежность) [184]. Мультивариантный анализ показал, что ожирение, старший возраст (подростки), принадлежность к мужскому полу и латиноамериканское происхождение являются независимыми факторами риска жировой болезни печени.

Естественное течение НАЖБП у детей

Известно единственное ретроспективное одноцентровое исследование, посвященное естественному течению НАЖБП у детей [185]. Оно включало 66 пациентов, лишь у 5 из которых проводились серийные биопсии печени по неопределенным показаниям при средней длительности интервалов между биопсиями 41 мес. У 4 из этих 5 детей выявлен прогрессирующий фиброз, в дальнейшем им проведена трансплантация печени. Двое из них умерли при явлениях цирроза печени. Очевидно, что необходимы проспективные исследования, включающие большее количество детей, для лучшего понимания естественного течения НАЖБП у пациентов этой возрастной группы.

Скрининг НАЖБП в детской популяции

В настоящее время отмечается гиподиагностика НАЖБП в детской популяции в связи с отсутствием скрининга, трудностями распознавания данной патологии и оценки связанных с ней осложнений. Как показали результаты одного из исследований, скрининг на наличие НАЖБП охватывал менее $\frac{1}{3}$ всех детей с избыточным весом, посещавших медицинские учреждения [186]. Во время таких посещений у ребенка иногда не распознается ожирение, а возрастные нормы ИМТ не учитываются. Абдоминальное ожирение может затруднять выявление гепатомегалии во время физикального обследования. Как и у взрослых пациентов, у детей с признаками метаболического синдрома (ожирение, гипертензия, инсулинорезистентность и дислипидемия) повышается риск возникновения НАЖБП, а характерные для этой патологии гистопатологические изменения коррелируют с симптомами метаболического синдрома [187]. Иными словами, выявление детей с повышенным риском развития НАЖБП может производиться как врачами общей практики, так и в специализированных гастроэнтерологических, гепатологических и эндокринологии клиниках, клиниках лечебного питания и бариатрической хирургии. Кроме того, НАЖБП может быть случайно выявлена при обследовании детей с помощью инструментальных методов, однако исследования с целью поиска путей лечения выявленных таким образом больных не проводились. В итоговом докладе экспертного комитета рекомендуется 2 раза в год проводить скрининг на наличие заболеваний печени с использованием в качестве маркеров уровней сывороточных АЛТ и АСТ у детей с избыточным весом

при наличии других факторов риска, начиная с 10-летнего возраста [188].

Установлена пенетрантность НАЖБП у членов семей, в которых имеются дети с этим заболеванием [63]. Вероятность аномально большой жировой массы (по данным МР-исследования) в пересчете на ИМТ у родственников ребенка с НАЖБП первой, второй и третьей степени значительно выше, чем у родственников такого же по возрасту, полу и ИМТ ребенка без НАЖБП.

Диагностика НАЖБП у детей

Учитывая возможность развития НАЖБП в относительно раннем возрасте, следует иметь в виду вероятность моногенных заболеваний, способных манифестировать как жировое повреждение печени в раннем детском возрасте. К числу таких факторов относятся врожденные нарушения обмена жирных кислот или карнитина, пероксисомные нарушения, лизосомные болезни накопления, болезнь Вильсона и муковисцидоз [189]. Как и у взрослых больных, у большого количества детей с НАЖБП, подтвержденной гистологическим исследованием, имеются сывороточные аутоантитела. В ряде случаев биопсия печени необходима для дифференциальной диагностики НАЖБП и аутоиммунного гепатита [187]. Естественно, что значимость такого отягчающего этиологического фактора, как алкоголизм, у детей встречается значительно реже, чем у взрослых, поэтому, как правило, нет необходимости в использовании опросников для количественной оценки употребления алкоголя.

Рекомендации:

37. Дети очень раннего возраста, а также дети без избыточного веса, имеющие «жирную печень», подлежат обследованию для выявления генетически обусловленных причин хронического заболевания печени, таких как нарушение окисления жирных кислот, лизосомные болезни накопления и пероксисомные заболевания, помимо причин, рассматриваемых у взрослых пациентов (**сила — 2, уровень — С**).
38. У детей с НАЖБП титры сывороточных аутоантител обычно невелики, но при высоких титрах (особенно в сочетании с высокими уровнем аминотрансфераз и высоким содержанием γ -глобулинов) показано проведение биопсии печени с целью исключения аутоиммунного гепатита (**сила — 2, уровень — В**).
39. Ввиду недостаточного количества данных не представляется возможным предложить четко определенные рекомендации относительно скрининга на НАЖБП среди детей с избыточным весом или ожирением, несмотря на то что по данным доклада экспертного комитета рекомендуется 2 раза в год проводить скрининг на наличие заболе-

ваний печени с измерением активности печеночных ферментов в этой популяции (*сила — 1, уровень — С*).

В каких случаях показана биопсия печени у детей с подозрением на НАЖБП?

Решение проводить биопсию печени у ребенка с целью подтверждения диагноза НАЖБП должно быть взвешено с учетом возможного риска данной процедуры и оценки потенциальной пользы полученных результатов для выбора тактики ведения. У детей с неясным диагнозом биопсия помогает исключить возможную гепатотоксичность, обусловленную приемом лекарственных препаратов, и неопределенность, создаваемую присутствием сывороточных аутоантител. В тех случаях, когда целью исследования является определение тяжести течения и стадии НАЖБП, целесообразно не проводить биопсию у всех детей, а сначала выявить тех из них, у которых наиболее велика вероятность развития НАСГ. Принятие решения о необходимости проведения биопсии печени затрудняется недостатком знаний о естественном течении НАЖБП, поскольку неизвестно, как изменится исход заболевания при выборе тактики ведения пациентов на основании данных об исходной гистологической картине печени.

Для детей, как и для взрослых, необходим поиск неинвазивных биомаркеров, а также методов инструментального обследования с целью идентификации пациентов с повышенным риском быстро прогрессирующего или изначально тяжелого заболевания. Прежде всего, необходим поиск маркеров, способных достоверно оценить повреждение гепатоцитов и тяжесть фиброза печени. Два исследования были основаны на предположении, что тест с использованием сывороточных биомаркеров для оценки фиброза печени (ELF) может достоверно прогнозировать развитие фиброза у детей с НАЖБП, однако в обоих исследованиях общее количество участников было невелико, а число пациентов с прогрессирующим фиброзом еще меньше [190, 191]. Сообщалось, что величина AUROC 0,92 может служить предиктором стадии фиброза у детей, хотя только 9 из 76 обследованных пациентов имели фиброз третьей или более высокой стадии [190]. Для диагностики НАСГ у детей с НАЖБП следует определять уровень сывороточных СК18.

Рекомендации:

40. Биопсия печени у детей с подозрением на наличие НАЖБП рекомендуется при неясном диагнозе или перед началом терапии потенциально цитотоксичными лекарственными средствами (*сила — 1, уровень — В*).
41. Биопсию печени для диагностики НАЖБП у детей следует проводить до начала фармакотерапии этого заболевания (*сила — 2, уровень — С*).

Гистологическая картина при НАЖБП у детей

Гистопатологические характеристики детей с НАЖБП могут отличаться от таковых у взрослых [192]. Как и у взрослых, у детей встречаются выраженные признаки поражения гепатоцитов, воспаления в ткани печени и перисинусоидального фиброза. В то же время имеется характерная только для детей особенность, проявляющаяся в форме выраженного макровезикулярного стеатоза, портального воспаления и портального фиброза при отсутствии баллонной дистрофии гепатоцитов [192, 194].

Рекомендация:

42. Во избежание диагностической ошибки патологи, интерпретирующие результаты исследования биопсийного материала, должны учитывать уникальные особенности, свойственные только детям с НАЖБП (*сила — 1, уровень — В*).

Лечение НАЖБП у детей

Рекомендации по лечению НАЖБП у детей ограничены небольшим количеством РКИ и недостатком данных о естественном течении этого заболевания, что не позволяет оценить соотношение риска и пользы при применении тех или иных лекарственных средств. Главная цель терапии заключается в улучшении качества жизни больных детей и уменьшении частоты заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы, а также снижении смертности в отдаленном периоде. Поскольку начало заболевания в раннем возрасте повышает вероятность поздних осложнений, следует выявлять детей, которым лечение может принести наибольшую пользу.

Изменение образа жизни

Большинство детей с НАЖБП страдают ожирением, устранение которого является первостепенной задачей. Как показало проводившееся в Италии открытое исследование, включавшее 84 ребенка с НАЖБП, подтвержденной данными гистологического исследования, уменьшение веса тела более чем на 20% в течение 12 мес у большинства пациентов приводило к снижению уровня АЛТ, а также выраженности стеатоза печени по данным УЗИ [195]. Такое уменьшение веса у 94% из 70 детей достигалось снижением калорийности диеты и назначением физических упражнений. По окончании данного исследования биопсия печени не производилась, что не позволило оценить влияние указанных изменений образа жизни на гистологическую картину печени. В другом рандомизированном исследовании V. Nobili и соавт. [196], включавшем 53 детей с НАЖБП, подтвержденной гистологическим исследованием, изучалось влияние изменения образа жизни в сочетании с терапией антиоксидантами или плацебо. По результатам исследования не наблюдалось существенного улучшения гистологической

картины печени на фоне применения антиоксидантных препаратов. Однако в обеих группах значительно уменьшились выраженность стеатоза, воспаления в ткани печени, баллонной дистрофии и уровень NAS. Несмотря на отсутствие РКИ, сопоставляющих влияние изменения образа жизни по сравнению со стандартными рекомендациями, результаты обоих упомянутых испытаний свидетельствуют о благоприятном действии коррекции образа жизни на состояние детей с НАЖБП.

Конкретные рекомендации относительно типа диеты и режима физических упражнений отсутствуют. Для оценки эффективности той или иной диеты необходимы дальнейшие исследования. Рекомендации для детей с избыточным весом, страдающих НАЖБП, должны включать консультации диетолога с целью выбора конкретной диеты и определения ее калорийности в соответствии со стратегией питания, принятой Американской ассоциацией сердца (American Heart Association). Также рекомендации должны включать регулярные занятия аэробикой с постепенным увеличением интенсивности упражнений с учетом состояния пациента [197, 198]. Следование членам семьи назначенной ребенку диете и их участие в назначенных ему физических упражнениях могут помочь пациенту выполнять предписанные рекомендации.

Фармакотерапия

Клинические испытания разных лекарственных средств для лечения больных с НАЖБП, как взрослых, так и детей, направлены, прежде всего, на оценку их влияния на инсулинорезистентность и оксидативный стресс. В открытых исследованиях с целью подтверждения концепции клинической эффективности в качестве критериев эффективности терапии использовались изменения активности сывороточной АЛТ ультразвуковых картины печени [189]. Проведены исследования метформина, вита-

мина Е, УДХК и препаратов с замедленным высвобождением цистамина [189]. Опубликованы результаты крупномасштабного многоцентрового исследования (TONIC) с использованием гистологических изменений картины печени в качестве вторичного критерия эффективности лечения [130]. В данном исследовании сравнивалась эффективность метформина, витамина Е и плацебо у пациентов с НАЖБП от 8 до 17 лет [130]. Хотя уровень снижения активности АЛТ во всех трех группах не отличался, терапия витамином Е на протяжении 96 нед приводила к достоверно более выраженному по сравнению с плацебо снижению NAS-индекса и клинической регрессии НАСГ ($p < 0,006$) [130]. В этом исследовании прием метформина в дозе 500 мг 2 раза в день не влиял на биохимические показатели и гистологическую структуру печени.

Рекомендации:

43. Существенное изменение образа жизни приводит к уменьшению активности аминотрансфераз и улучшению гистологической картины печени у детей с НАЖБП, поэтому этот подход следует использовать в качестве терапии первой линии (**сила — 2, уровень — В**).
44. Терапия метформином в дозе 500 мг 2 раза в день не оказывает положительного влияния на состояние детей с НАЖБП, поэтому она не рекомендована к применению. Действие метформина в более высоких дозах не исследовалось (**сила — 1, уровень — В**).
45. Витамин Е (RRR- α -токоферол) в дозе 800 МЕ/сут улучшает гистологическую картину печени у детей с подтвержденным или пограничным НАСГ, однако, прежде чем рекомендовать его для этой цели в клинической практике, необходимо провести дополнительные исследования для подтверждения эффективности такой терапии (**сила — 1, уровень — В**).

ЛИТЕРАТУРА

1. Eddy D.M. A manual for assessing health practices and designing practice guidelines. Philadelphia. American College of Physicians 1996; 1—126.
2. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schunemann H.J. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924—926.
3. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their management. *Hepatology* 2009; 49: 306—317.
4. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274—285.
5. Neuschwander-Tetri B.A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52: 774—788.
6. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341—1350.
7. Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43 (8): 617—649.
8. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79—104.
9. Suzuki A., Angulo P., Lymp J., St Sauver J., Muto A., Okada T., Lindor K. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology* 2005; 41 (1): 64—71.
10. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143 (10): 722—728.
11. Whalley S., Puvanachandra P., Desai A., Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med* 2007; 7 (2): 119—124.
12. Lee J.Y., Kim K.M., Lee S.G., Yu E., Lim Y.S., Lee H.C., Chung Y.H., Lee Y.S., Suh D.J. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver

- disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007; 47 (2): 239–244.
13. *Marcos A., Fischer R.A., Ham J.M., Olzinski A.T., Shiffman M.L., Sanyal A.J., Luketic V.A., Sterling R.K., Olbrisch M.E., Posner M.P.* Transplantation 2000; 69: 2410–2415.
 14. *Williams C.D., Stenger J., Asike M.I., Torres D.M., Shaw J., Contreras M., Landt C.L., Harrison S.A.* 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: 124–131.
 15. *Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–1395.
 16. *Boza C., Riquelme A., Ibañez L., Duarte I., Norero E., Viviani P., Soza A., Fernandez J.I., Raddatz A., Guzman S., Arrese M.* Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 1148–1153.
 17. *Haentjens P., Massaad D., Reynaert H., Peeters E., Van Meerhaeghe A., Vinken S., Poppe K., Velkeniers B.* Identifying non-alcoholic fatty liver disease among asymptomatic overweight and obese individuals by clinical and biochemical characteristics. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 483–493.
 18. *Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H.* Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 45: 600–606.
 19. *Colicchio P., Tarantino G., del Genio F., Sorrentino P., Saldalamacchia G., Finelli C., Conca P., Contaldo F., Pisanisi F.* Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 289–295.
 20. *Beymer C., Kowdley K.V., Larson A., Edmonson P., Dellinger E.P., Flum D.R.* Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1240–1244.
 21. *Leite N.C., Salles G.F., Araujo A.L., Villela-Nogueira C.A., Cardoso C.R.* Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009; 29: 113–119.
 22. *Prashanth M., Ganesh H.K., Vima M.V., John M., Bandgar T., Joshi S.R., Shah S.R., Rathi P.M., Joshi A.S., Thakkar H., Menon P.S., Shah N.S.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2009; 57: 205–210.
 23. *Assy N., Kaita K., Mymin D., Levy C., Rosser B., Minuk G.* Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929–1934.
 24. *Li H., Wang Y.J., Tan K., Zeng L., Liu L., Liu F.J., Zhou T.Y., Chen E.Q., Tang H.* Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8 (4): 377–382.
 25. *Amarapurkar D., Kamani P., Patel N., Gupta P., Kumar P., Agal S., Bajjal R., Lala S., Chaudhary D., Deshpande A.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6 (3): 161–163.
 26. *Park S.H., Jeon W.K., Kim S.H., Kim H.J., Park D.I., Cho Y.K., Sung I.K., Sohn C.I., Keum D.K., Kim B.I.* Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (1 Pt 1): 138–143.
 27. *Frith J., Day C.P., Henderson E., Burt A.D., Newton J.L.* Non-alcoholic fatty liver disease in older person. *Gerontology* 2009; 55 (6): 607–613.
 28. *Chen C.H., Huang M.H., Yang J.C., Nien C.K., Yang C.C., Yeh Y.H., Yueh S.K.* Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1482–1489.
 29. *Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M.* Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 608–12.
 30. *Hashimoto E., Yatsuji S., Kaneda H., Yoshioka Y., Taniai M., Tokushige K., Shiratori K.* The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005; 33 (2): 72–76.
 31. *Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., Sanderson S.O., Lindor K.D., Feldstein A., Angulo P.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–121.
 32. *Chen Z.W., Chen L.Y., Dai H.L., Chen J.H., Fang L.Z.* Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9 (8): 616–622.
 33. *Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M.* The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960–967.
 34. *Kallwitz E.R., Kumar M., Aggarwal R., Berger R., Layden-Almer J., Gupta N., Cotler S.J.* Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1358–1363.
 35. *Wagenknecht L.E., Scherzinger A.L., Stamm E.R., Hanley A.J., Norris J.M., Chen Y.D., Bryer-Ash M., Haffner S.M., Rotter J.I.* Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort. *Obesity* 2009; 17: 1240–1246.
 36. *Fischer G.E., Bialek S.P., Homan C.E., Livingston S.E., McMahon B.J.* Chronic liver disease among Alaska-Native people, 2003–2004. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 363–370.
 37. *Bialek S.R., Redd J.T., Lynch A., Vogt T., Lewis S., Wilson C., Bell B.P.* Chronic liver disease among two American Indian patient populations in the southwestern United States, 2000–2003. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 949–954.
 38. *Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J.* Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116 (6): 1413–1419.
 39. *Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B., Christoffersen P., Jensen L.B., Sørensen T.I., Becker U., Bendtsen F.* Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53 (5): 750–755.
 40. *Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., Kechagias S.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–873.
 41. *Dunn W., Xu R., Wingard D Rogers C., Angulo P., Younossi Z.M., Schwimmer J.B.* Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2263–2271.
 42. *Rafiq N., Bai C.H., Fang Y., Srishord M., McCullough A., Gramlich T., Younossi Z.M.* Long-Term Follow-Up of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver. *Clinical Gastro and Hepatology* 2009; 7: 234–238.
 43. *Dam-Larsen S., Becker U., Franzmann M.B., Larsen K., Christoffersen P., Bendtsen F.* Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (10): 1236–1243.
 44. *Stepanova M., Rafiq N., Younossi Z.M.* Components of metabolic syndrome as independent predictors of mortality in chronic liver disease: A population-based study. *Gut* 2010; 59 (10): 1410–1415.
 45. *Söderberg C., Stål P., Askling J., Glaumann H., Lindberg G., Marmur J., Hultcrantz R.* Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595–602.
 46. *Caldwell S.H., Crespo D.M.* The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 578–584.
 47. *Browning J.D., Kumar K.S., Saboorian M.H., Thiele D.L.* Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 292–298.
 48. *Bugianesi E., Leone N., Vanni E., Marchesini G., Brunello F., Carucci P., Musso A., De Paolis P., Capussotti L., Salizzoni M., Rizzetto M.* Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134–140.
 49. *Hashimoto E., Yatsuji S., Tobari M., Taniai M., Torii N., Tokushige K., Shiratori K.* Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Suppl 19): 89–95.
 50. *Smedile A., Bugianesi E.* Steatosis and hepatocellular carcinoma risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 291–293.
 51. *Takuma Y., Nouse K.* Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1436–1441.
 52. *Ascha M.S., Hanouneh J.A., Lopez R., Tamimi T.A., Feldstein A.F., Zein N.N.* The incidence and risk factor of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972–1978.
 53. *Yasui K., Hashimoto E., Komorizono Y., Koike S., Arli S., Imai Y. et al.* Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428–433.
 54. *Hui J.M., Kench J.G., Chitturi S., Sud A., Farrell G.C., Byth K. et al.* Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420–427.
 55. *Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C., Luketic V.A., Sterling R.K., Stravitz R.T. et al.* Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; 42: 132–138.
 56. *Yatsuji S., Hashimoto E., Tobari M., Taniai M., Tokushige K., Shiratori K.* Clinical features and outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 248–254.
 57. *Bhala N., Angulo P., van der Poorten D., Lee E., Hui J.M., Saracco G., Adams L.A. et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with

- advanced fibrosis or cirrhosis. An international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54 (4): 1208–1216.
58. *Sanyal A.J., Brunt E.M., Kleiner D.E., Kowdley D.E., Chalasani N., Lavine J.E., Ratziu V., McCullough A.* End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011; 54: 344–353.
 59. *Liagnpunsakul S., Chalasani N.* What do we recommend our patients with NAFLD about alcohol consumption? *Am J Gastroenterol* 2012 (In press).
 60. *Struben V.M., Hespeneide E.E., Caldwell S.H.* Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108: 9–13.
 61. *Willner I.R., Walters B., Patil S.R., Reuben A., Morelli J., Riely C.A.* Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957–2961.
 62. *Abdelmalek M.F., Liu C., Shuster J., Nelson D.R., Asal N.R.* Familial aggregation of insulin resistance in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1162–1169.
 63. *Schwimmer J.B., Cledon M.A., Lavine J.E., Salem R., Campbell N., Schork N.J. et al.* Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1585–1592.
 64. *Kowdley K.V.* The role of iron in nonalcoholic fatty liver disease: the story continues. *Gastroenterology* 2010; 138: 817–819.
 65. *Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V., Powell P.W., Tavill A.S.* Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328–343.
 66. *Vuppalanchi R., Gould R.J., Wilson L.A., Unalp-Arida A., Cummings O.W., Chalasani N., Kowdley K.V.* Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int* 2011; ePub ahead of print.
 67. *Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al.* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
 68. *Kang H., Greenon J.K., Omo J.T. et al.* Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2247–2253.
 69. *Ryan M.C., Wilson A.M., Slavin J. et al.* Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005; 28: 1222–1224.
 70. *Wieckowska A., Zein N.N., Yerian L.M., Lopez A.R., McCullough A.J., Feldstein A.E.* In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 27–33.
 71. *Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C., Enders F., Saksena S., Burt D.A. et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–854.
 72. *Wieckowska A., McCullough A.J., Feldstein A.E.* Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007; 46: 582–589.
 73. *Andersen T., Gluud C., Franzmann M.B., Christoffersen P.* Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224–229.
 74. *Palmer M., Schaffner F.* Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408–1413.
 75. *Park H.S., Kim M.W., Shin E.S.* Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver. *J Korean Med Sci* 1995; 10: 414–421.
 76. *Ueno T., Sugawara H., Sujaku K., Hashimoto O., Tsuji R., Tamaki S. et al.* Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103–107.
 77. *Kugelmas M., Hill D.B., Vivian B., Marsano L., McClain C.J.* Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413–419.
 78. *Sreenivasa Baba C.S., Alexander G., Kalyani B., Pandey R., Rastogi S., Pandey A. et al.* Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 191–198.
 79. *Hickman I.J., Jonsson J.R., Prins J.B., Ash S., Purdie D.M., Clouston A.D., Powell E.E.* Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413–419.
 80. *Suzuki A., Lindor K., Saver J., Lymp J., Mendes F., Muto A., Okada T. et al.* Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatology* 2005; 43: 1060–1066.
 81. *Tiikkainen M., Bergholm R., Vehkavaara S., Rissanen A., Hakkinen A.M., Tamminen M., Teramo K., Yki-Jarvinen H.* Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 2003; 52: 701–707.
 82. *Tamura Y., Tanaka Y., Sato F., Choi J.B., Watada H., Niwa M. et al.* Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3191–3196.
 83. *Westerbacka J., Lammi K., Hakkinen A.M., Rissanen A., Salminen I., Aro A. et al.* Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2804–2809.
 84. *Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., Lehrke M., Hendler R.E., Shulman G.I.* Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603–608.
 85. *Larson-Meyer D.E., Heilbronn L.K., Redman L.M., Newcomer B.R., Frisard M.I., Anton S., Smith S.R., Alfonso A., Ravussin E.* Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 1337–1344.
 86. *Thomas E.L., Brynes A.E., Hamilton G., Patel N., Spong A., Goldin R.D., Frost G., Bell J.D., Taylor-Robinson S.D.* Effect of nutritional counseling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5813–5819.
 87. *Thamer C., Machann J., Stefan N., Haap M., Schafer S., Brenner S., Kantartzis K., Claussen C., Schick F., Haring H., Fritsche A.* High visceral fat mass and high liver fat are associated with resistance to lifestyle intervention. *Obesity* 2007; 15: 531–538.
 88. *Schafer S., Kantartzis K., Machann J., Venter C., Niess A., Schick F. et al.* Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 535–543.
 89. *Cowin G.J., Jonsson J.R., Bauer J.D., Ash S., Ali A., Osland E.J., Purdie D.M., Clouston A.D., Powell E.E., Galloway G.J.* Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 937–945.
 90. *Larson-Meyer D.E., Newcomer B.R., Heilbronn L.K., Volaufova J., Smith S.R., Alfonso A.J., Lefevre M., Rood J.C., Williamson D.A., Ravussin E.* Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity* 2008; 16: 1355–1362.
 91. *Viljanen A.P., Iozzo P., Borra R., Kankaanpa M., Karmi A., Lautamaki R., Jarvisalo M., Parkkola R., Ronnema T., Guiducci L., Lehtimaki T., Raitakari O.T., Mari A., Nuutila P.* Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 50–55.
 92. *Kantartzis K., Thamer C., Peter A., Machann J., Schick F., Schraml C. et al.* High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009; 58: 1281–1288.
 93. *Kirk E., Reeds D.N., Finck B.N., Mayurranjan S.M., Patterson B.W., Klein S.* Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009; 136: 1552–1560.
 94. *Lazo M., Solga S.F., Horka A., Bonekamp S., Diehl A.M., Brancati F.L., Wagenknecht L.E., Pi-Sunyer F.X., Kahn S., Clark J.M., for the Fatty Liver Subgroup of the Look Ahead Research Group.* Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2156–2163.
 95. *Wang R., Koretz R., Yee H.* Is weight reduction an effective therapy for non-alcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; 115: 554–559.
 96. *Hickman I.J., Clouston A.D., Macdonald G.A., Purdie D.M., Prins J.B., Ash S. et al.* Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 89–94.
 97. *Huang M.A., Greenon J.K., Chao C., Anderson L., Peterman D., Jacobson J. et al.* One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072–1081.
 98. *Tendler D., Lin S., Yancy W.S. Jr., Mavropoulos J., Sylvestre P., Rockey D.C. et al.* The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Digestive Diseases & Sciences* 2007; 52: 589–593.
 99. *Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazowsky E., Webb M., Lurie Y., Santo M. et al.* A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treat-

- ment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 639–644.
100. *Harrison S.A., Brunt E.M., Fecht W.J., Neuschwander-Tetri B.A.* Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a randomized prospective trial. *Hepatology* 2009; 49: 80–86.
 101. *Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., Jackvony E., Kearns M., Wands J.R. et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121–129.
 102. *Shojaee-Moradie F., Baynes K.C., Pentecost C., Bell J.D., Thomas E.L., Jackson N.C. et al.* Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia* 2007; 50: 404–413.
 103. *Bonekamp S., Barone B.B., Clark J., Stewart K.J.* The effects of an exercise training intervention on hepatic steatosis [Abstract]. *Hepatology* 2008; 48 (Suppl.): 806A.
 104. *Johnson N.A., Sachinwalla T., Walton D.W., Smith K., Armstrong A., Thompson M.W. et al.* Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009; 50: 1105–1112.
 105. *van der Heijden G.J., Wang Z.J., Chu Z.D., Sauer P.J., Haymond M.W., Rodriguez L.M. et al.* A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity* 2010; 18: 384–390.
 106. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melchionda N.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–894.
 107. *Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T., Ozgurtas T., Deveci S., Tuzun A. et al.* Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537–544.
 108. *Nair S., Diehl A.M., Wiseman M., Farr G.H. Jr., Perrillo R.P.* Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23–28.
 109. *Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N. et al.* A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082–1090.
 110. *Lomba R., Lutchman G., Kleiner D.E., Ricks M., Feld J.J. et al.* Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 172–182.
 111. *Shields W.W., Thompson K.E., Grice G.A., Harrison S.A., Coyle W.J.* The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot study. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 157–163.
 112. *Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbø H.B. et al.* Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853–860.
 113. *Idilman R., Mizrak D., Corapcioglu D., Bektas M., Doganay B., Sayki M. et al.* Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 200–208.
 114. *Duseja A., Das A., Dhiman R.K., Chawla Y.K., Thumburu K.T., Bhadada S. et al.* Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol* 2007; 6: 222–226.
 115. *Nar A., Gedik O.* The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009; 46: 113–118.
 116. *Omer Z., Cetinkalp S., Akyildiz M., Yilmaz F., Batur Y., Yimaz C., Akarca U.* Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 18–23.
 117. *Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R., Oliver D., Bacon B.R.* Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008–1017.
 118. *Ratzju V., Giral P., Jacqueminet S., Charlotte F., Hartemann-Heurtier A., Serfaty L. et al.* Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100–110.
 119. *Ratzju V., Charlotte F., Bernhardt C., Giral P., Halbron M., LeNaour G., Hartemann-Heurtier A., Bruckert E., Poynard T.* for the LIDO Study Group. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010; 51: 445–453.
 120. *Belfort R., Harrison S.A., Brown K., Darland C., Finch J., Hardies J. et al.* A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297–2307.
 121. *Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V., Lawson A., Ryder S.D., Spendlove I. et al.* Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176–1184.
 122. *Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M. et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–1685.
 123. *Lincoff A., Wolski K., Nicholls S., Nissen S.* Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188.
 124. *Hasegawa T. et al.* Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1667–1672.
 125. *Harrison S.A. et al.* Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–2490.
 126. *Dufour J.F. et al.* Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537–1543.
 127. *Sanyal A.J. et al.* A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107–1115.
 128. *Yakaryilmaz F. et al.* Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis, results of a pilot study. *Intern Med J* 2007; 37: 229–235.
 129. *Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D., Bjelakovic M., Nagorni A., Gluud C.* Meta-analysis: antioxidant supplements for liver disease — the Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 356–367.
 130. *Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L., Molleston J.P., Murray K.F. et al.* for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1659–1668.
 131. *Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma, Appel L.J., Guallar E.* Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37–46.
 132. *Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C.* Mortality in randomized trials of antioxidant supplements of primary and secondary prevention: systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2007; 297 (8): 842–857. Review. Erratum in: *JAMA* 2008; 299 (7): 765–766.
 133. *Berry D., Wathen J.K., Newell M.* Bayesian model averaging in meta-analysis: vitamin E supplementation and mortality. *Clin Trials* 2009; 6: 28–41.
 134. *Gerss J., Kopcke W.* The questionable association of vitamin E supplementation and mortality — inconsistent results of different meta-analytic approaches. *Cell Mol Biol* 2009; 55 (Suppl.): OL 1111–1120.
 135. *Dietrich M., Jacques P.F., Pencina M.J., Lanier K., Keyes M.J., Kaur G., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Vasan R.S.* Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? *Atherosclerosis* 2009; 205: 549–553.
 136. *Klein E.A., Thompson I.M., Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J. et al.* Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549–1556.
 137. *Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., Gossard A., Gores G.J., Ludwig J. et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464–1467.
 138. *Leushner U., Lindenthal B., Herrman G., Arnold J.C., Rossle M., Cordes H.-J. et al.* High-dose Ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472–479.
 139. *Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P. et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770–778.
 140. *Ratzju V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M. et al.* A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011–1019.
 141. *Capanni M., Calella F., Biagini M.R., Genise S., Raimondi L., Bedogni G., Svegliati-Baroni G., Sofi F., Milani S., Abbate R., Surrenti C., Casini A.* Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1143–1151.

142. Masterton G.S., Plevris J.N., Hayes P.C. Review article: omega-3 fatty acids — a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 679—692.
143. Mathurin P., Hollebecque A., Arnalsteen L., Buob D., Leteurre E., Caiazzo R., Pigeyre M., Verkindt H., Dharancy S., Louvet A., Romon M., Pattou F. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 532—540.
144. Mummadi R.R., Kasturi K.S., Chennareddy S., Sood G.K. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastro and Hepatol* 2008; 6: 1396—1402.
145. Chavez-Tapia N.C., Tellez-Avila F.I., Barrientose-Gutierrez T., Mendez-Sanchez N., Lizardi-Cervera J., Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art No: CD007340. DOI: 10: 1002/14641858.
146. <http://rethinkingdrinking.niaaa.nih.gov/IsYourDrinkingPatternRisky/WhatsAtRiskOrHeavyDrinking.asp> (Accessed 1/18/2012).
147. Dunn W., Xu R., Schwimmer J.B. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 1947—1954.
148. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2189—2195.
149. Suzuki A., Angulo P., St. Sauver J., Muto A., Okada T., Lindor K. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminemia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1912—1919.
150. Moriya A., Iwasaki Y., Ohguchi S., Kayashima E., Mitsumune T., Taniguchi H., Ikeda F., Shiratori Y., Yamamoto K. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 378—388.
151. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91—100.
152. Cotrim H.P., Freitas L.A., Alves E., Almeida A., May D.S., Caldwell S. Effects of light-to-moderate alcohol consumption on steatosis and steatohepatitis in severely obese patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 969—972.
153. Dunn W., Brunt E.M., Sanyal A.J., McCullough A.J., Unalp A., Tonascia J., Schwimmer J. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatology* 2009; 50: 390A.
154. Chatrath H., Vuppalanchi R., Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease* 2012; 32: 22—29.
155. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., Murray M.D., Hall S.D. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 128: 1287—1292.
156. Vuppalanchi R., Teal E., Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005; 329: 62—65.
157. Chalasani N. Statin hepatotoxicity: focus on statin usage in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 690—695.
158. Browning J.D. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466—471.
159. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S., Fusco M.J., Medoff J.R., Belder R., Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007; 46 (5): 1453—1463.
160. Horlander J.C., Kwo P.Y., Cummings O.W., Koukoulis G. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; 120 (Suppl.): 2767.
161. Gomer-Dominguez E., Gisbert J.P., Moreno-Monteagudo A., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643—1647.
162. Antonopoulos S., Mikros S., Mylonopoulos M., Kokkoris M., Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006; 184: 233—234.
163. Foster T., Budoff M.J., Saab S., Ahmadi N., Gordon C. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: The St. Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 71—77.
164. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Didangelos T.P., Karagiannis A., Kakafika A.I., Tziomalos K., Burroughs A.K., Elisaf M.S. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 872—883.
165. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D., Griva T., Anagnostis P., Kargiotis K., Pagourelis E.D., Theocharidou E., Karagiannis A., Mikhailidis D.P., for the GREACE Study Collaborative Group. *Lancet* 2010; 376: 1916—1922.
166. Ekstedt M., Franzén L., Mathiesen U.L., Holmqvist M., Bodemar G., Kehagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47: 135—141.
167. Nelson A., Torres D.M., Morgan A.E., Fincke C., Harrison S.A. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 990—994.
168. Brunt E.M., Ramrakhiani S., Cordes B.G., Neuschwander-Tetri B.A., Janney C.G., Bacon B.R., Di Bisceglie A.M. Concurrence of histological features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol* 2003; 16: 49—56.
169. Leandro G., Mangia A., Hui J., Fabris P., Rubbia-Brandt L., Colloredo G. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636—1642.
170. Petta S., Camma C., Di Marco V., Macaluso F.S., Maida M., Pizzolanti G. et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV. *Liver Int* 2011; 31: 507—511.
171. Eslam M., Aparcero R., Kawaguchi T., Del Campo J.A., Sata M., Khattab M.A., Romero-Gomez M. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Alimen Pharmacol Ther* 2011; 34: 297—305.
172. Sorrentino P., Terracciano L., D'Angelo S., Ferbo U., Bracigliano A., Tarantino L. et al. Oxidative stress and steatosis are cofactors of liver injury in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1053—1062.
173. Romero-Gomez M., Del Mar Vitoria M., Andrade R.J. et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636—641.
174. Reddy K.R., Govindarajan S., Marcellin P. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15: 129—136.
175. Negro F., Clements S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy to hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009; 16: 681—688.
176. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A., Reddy K.R., Bzowej N.H. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405—2416.
177. Zeuzam S., Andreone P., Pol S., Lawitz E., Diago M., Roberts S., Focaccia R. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417—2428.
178. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., Marcellin P., Vierling J., Zeuzam S., Poordad F. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207—1217.
179. Poordad F., McCone J., Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 364-1195—1206.
180. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., Nelson D.R., Sulkowski M.S., Everson G.T., Fried M.W. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014—1024.
181. Garcia-Tsao G., Sanyal J., Grace N.D., Carey W.D., for the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Disease and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086—2102.
182. Bruix J., Sherman M. Management of Hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53 (3): 1020—1022.
183. Schwimmer J., Deutsch R., Kahen T., Lavine J.E., Stanley C., Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388—1393.
184. Schwimmer J.B., Behling C., Newbury R., Deutsch R., Nievergelt C., Schork N.J., Lavine J.E. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641—649.

185. *Feldstein A.E., Charatcharoenwitthaya P., Treeprasertsuk S., Benson J.T., Enders F.B., Angulo P.* The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538–1544.
186. *Riley M.R., Bass N.M., Rosenthal P., Merriman R.B.* Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. *J Pediatr* 2005; 147: 839–842.
187. *Patton H., Lavine J.E., Van Natta M.L., Schwimmer J.B., Kleiner D., Molleston J.* for the NASH-CRN. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology* 2008; 135: 1961–1971.
188. *Barlow S.E.* and the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Preventions, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics* 2007; 120: S164–S192.
189. *Lomba R., Sirlin C.B., Schwimmer J.B., Lavine J.E.* Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 1282–1293.
190. *Alkhoury N., Carter-Kent C., Lopez R., Rosenberg W.M., Pinzani M., Bedogni G., Feldstein A.E., Nobili V.* A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 150–155.
191. *Nobili V., Parkes J., Bottazzo G., Marcellini M., Cross R., Newman D., Vizzutti F., Pinzani M., Rosenberg W.M.* Performance of ELF serum markers in predicting serum fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 160–167.
192. *Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., Ferrell L.D., Liu Y.C., Torbenson M.S., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough A.J., Sanyal A.J.*; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321.
193. *Carter-Kent C., Yerian L.M., Brunt E.M., Angulo P., Kohli R., Ling S.C., Xanthakos S.A., Whittington P.F., Charatcharoenwitthaya P., Yap J., Lopez R., McCullough A.J., Feldstein A.E.* Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study. *Hepatology* 2009; 50: 1113–1120.
194. *Ko J.S., Yoon J.M., Yang H.R., Myung J.K., Kim H.R., Kang G.H., Cheon J.E., Seo J.K.* Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2225–2230.
195. *Nobili V., Marcellini M., Devito R., Ciampalini P., Piemonte F., Comparcola D., Sartorelli M.R., Angulo P.* NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006; 44: 458–465.
196. *Nobili V., Manco M., Devito R., Di Ciommo V., Comparcola D., Sartorelli M.R., Piemonte F. et al.* Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 48: 119–128.
197. *Barlow S.E., Dietz W.H.* Management of child and adolescent obesity: summary and recommendations based on reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians. *Pediatrics* 2002; 110: 236–238.
198. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C. Jr., Spertus J.A., Costa F.* American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735–2752.

Тактика ведения пациентов с пептической язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

К.м.н. А.В. ФАРБЕР^{1*}, д.м.н., проф. Е.Л. НИКОНОВ²

¹Международный медицинский центр «ОН КЛИНИК», Московское ГТУ Банка России; ²ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, Москва

The strategy for the treatment of the patients presenting with peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection

A.V. FARBER¹, E.L. NIKONOV²

¹«ON KLINIK» International Medical Centre, Moscow Central Territorial Administration of the Bank of Russia; ²Federal state budgetary facility «Polyclinic No 1 of the General Management Department of Presidential Administration», Moscow

Представлены современные данные по распространенности и патогенезу пептической язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Рассмотрены обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования, необходимые для качественного оказания медицинской помощи данной категории больных.

Ключевые слова: пептическая язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, эзофагогастроуденоскопия, уреазный дыхательный тест, фекальный антигенный тест, резистентность, эрадикация, ингибитор протонной помпы, алгоритм.

Current data on the prevalence and pathogenesis of peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection are considered. Compulsory and auxiliary laboratory and instrumental methods for providing high-quality medical aid to the patients presenting with this clinical condition are described.

Key words: peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, esophagogastroduodenoscopy, urea breath test, stool antigen test, resistance, eradication, proton pump inhibitor, algorithm.

По данным разных исследователей, распространенность язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) среди взрослого населения составляет 5—15% (в среднем около 10%) [1].

В основе патогенеза язвенной болезни находится дисбаланс между факторами защиты слизистой оболочки (образование слизи, адекватный кровоток, выработка простагландинов, регенерация эпителия, секреция бикарбонатов) и факторами повреждения (соляная кислота, пепсин, нарушения моторной деятельности желудка и ДПК) [2, 3]. Ослаблению защитных свойств слизистой оболочки и усилению агрессивности кислотно-пептических факторов способствует *Helicobacter pylori*, этиологическая роль которого была установлена при язвенной болезни желудка и ДПК, в 70—85 и 90—95% случаев соответственно [1].

H. pylori относится к наиболее распространенным в человеческой популяции патогенным микроорганизмам, которым, по данным разных исследователей, инфицированы более 50% населения нашей планеты. Несмотря на то что колонизация *H. pylori* в желудочно-кишечном тракте человека имеет практически повсеместное распространение, клинически значимые заболевания возникают только у

20—25% инфицированных субъектов в течение их жизни [4]. Спектр заболеваний, ассоциированных с этим микроорганизмом, включает хронический гастрит, язвенную болезнь ДПК, аденокарциному желудка и лимфомы, а также ряд других более редких заболеваний, в том числе несколько экстрагастральных болезней. Получены доказательства значения *H. pylori* при железодефицитной анемии неясной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и дефицита витамина B₁₂ [5]. Эффективные технологии диагностики и эрадикации *H. pylori* имеют решающее значение при некоторых заболеваниях, в частности при язвенной болезни и MALT-лимфоме желудка, что рассматривается как наиболее важное и революционное открытие в гастроэнтерологии [6]. Клиническую значимость этой бактерии первыми установили австралийские ученые В. Marshall и J. Warren [8]. Исследования в этой области продолжают.

Пристальное внимание к изучению инфекции *H. pylori* в течение последних десятилетий в связи с язвенной болезнью ДПК подтверждает преимущественно инфекционную теорию развития этого за-

*e-mail: drfarber@rambler.ru

болевания [8], повышенная секреция соляной кислоты выявляется лишь у 30—50% больных язвенной болезнью. Однако с позиций геликобактериологии это обстоятельство также находит свое объяснение в связи с тем, что разные стадии развития инфекции предполагают разный секреторный статус [9]. Инфекция *H. pylori* и кислотно-пептический фактор рассматриваются как основные звенья патогенеза язвенной болезни [10].

Диагностика язвенной болезни

«Золотым стандартом» диагностики язвенной болезни является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), во время которой можно получать образцы биоптатов для гистологического исследования и определять дальнейшую лечебно-диагностическую тактику. При наличии повреждений слизистой оболочки ЭГДС имеет большую чувствительность и специфичность, чем рентгенологическое контрастное исследование. Эндоскопия предпочтительнее рентгеновского исследования и при язвах высокого риска (с наличием сосудов в дне язвы, активно кровоточащих), так как, помимо диагностических функций, ЭГДС позволяет осуществлять мероприятия для остановки кровотечения и профилактики его рецидива. Кроме того, при изъязвлениях в желудке во время процедуры ЭГДС проводят биопсию из дна и краев дефектов для исключения малигнизации, а также биопсию слизистой оболочки для диагностики инфекции *H. pylori* [11].

Безусловным показанием для проведения ЭГДС является наличие симптомов язвенной болезни и ее осложнений, особенно у пациентов старше 50 лет. Пациентам с язвенной болезнью желудка, даже если при гистологическом исследовании образцов биоптатов, полученных во время первичной ЭГДС, не выявлено признаков малигнизации, для подтверждения рубцевания язвы и исключения малигнизации после лечения (через 8—12 нед после завершения кислото-супрессивной терапии) проводят повторную ЭГДС и биопсию области рубца или заживающего язвенного дефекта в желудке. В одном из когортных исследований при длительном динамическом ЭГДС-наблюдении за пациентами с язвами желудка в 1,8% случаев выявлен рак. Кроме того, рекомендуют подтверждать эрадикацию *H. pylori* при биопсии, если проводилась антигеликобактерная терапия (АГТ) [11].

С целью остановки кровотечения при кровоточащих язвах желудка и ДПК проводят эндоскопические мероприятия. Если эндоскопически кровотечение остановить не удастся, применяют хирургические способы остановки кровотечения. Своевременная помощь пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями снижает количество смертельных исходов. При отсутствии лечения кровоточащие язвы желудка и ДПК более чем в

50% случаев заканчиваются летальным исходом [11].

При неосложненном течении язвенной болезни ДПК и отсутствии клинических проявлений заболевания с целью контроля за процессом рубцевания язвенного дефекта после завершения курса лечения нет необходимости проводить повторную ЭГДС. Контроль эрадикации *H. pylori* может осуществляться в положенные сроки с помощью неэндоскопических методик. Пациенты с неосложненной *H. pylori*-негативной язвенной болезнью ДПК не нуждаются в дальнейшем наблюдении при отсутствии симптомов. Пациентам с язвенной болезнью желудка и ДПК, осложненными кровотечением, стенозом или перфорацией, а также больным, которым проводилась эрадикационная АГТ, необходимо выполнять уреазный дыхательный тест (УВТ) для подтверждения эрадикации *H. pylori* или повторять ЭГДС для подтверждения рубцевания язвы и эрадикации *H. pylori* [11].

Эффективность лечения больных язвенной болезнью непосредственно связана с диагностикой и эффективной эрадикацией инфекции *H. pylori* [1].

Диагностика инфекции *H. pylori*

Выбор метода диагностики *H. pylori* проводится в конкретной клинической ситуации и определяется необходимостью инициальной диагностики инфекции или верификации эрадикации возбудителя, оснащенностью лабораторно-диагностической базы, кадровым составом специалистов лечебного учреждения, а также состоянием пациента. Кроме того, современная рыночная экономика диктует необходимость учитывать стоимостные характеристики диагностического исследования.

В настоящее время в связи с доказанностью роли *H. pylori* в этиологии язвенной болезни при ЭГДС, помимо визуальной диагностики язвенного дефекта и биопсии слизистой оболочки для исключения малигнизации, требуется получение образцов биоптатов для выявления этого микроорганизма. Помимо эндоскопического, существуют неэндоскопические способы получения биологического материала для диагностики *H. pylori*.

При эндоскопических, наиболее специфичных и чувствительных для *H. pylori*, методах диагностики в полученных образцах биоптатов при проведении микроскопического исследования выявляют непосредственно микроорганизм (цитологическое, гистологическое или бактериологическое исследование).

Непосредственное выявление *H. pylori* производят при микроскопическом исследовании биоптатов слизистой оболочки и выделенной культуры микроорганизма. При цитологическом исследовании мазки-отпечатки слизистой оболочки желудка окрашивают по Романовскому—Гимзе и Граму.

Этот метод может быть использован как ориентировочный для определения *H. pylori*, его не рекомендуют применять для подтверждения эрадикации инфекции. Микроскопическое исследование гистологических препаратов слизистой оболочки проводят после их окрашивания по Романовскому—Гимзе, Вартину—Старри, Гента и другими методами. Гистологическое исследование может использоваться для диагностики инфекции *H. pylori* и позволяет оценить патологические изменения, которые могут сопутствовать инфекции *H. pylori*, — воспаление, атрофию, кишечную метаплазию и малигнизацию [12]. Наличие гастрита при гистологическом исследовании является суррогатным маркером инфекции *H. pylori*, когда микроорганизм не идентифицирован [13]. Отсутствие хронического гастрита является потенциальным негативным предиктором наличия инфекции *H. pylori* [12]. В связи с тем что распределение и плотность *H. pylori* в разных отделах желудка разная, частично за счет препаратов (ингибиторов протонной помпы, антибиотиков и препаратов висмута), которые могут снижать плотность *H. pylori*, для более точной диагностики рекомендуют проводить множественную биопсию. С этой позиции рекомендуется получать не менее 3 биоптатов (по одному из области угла желудка, большой кривизны тела желудка и большой кривизны антрального отдела) [12]. Результаты исследования дополнительных биоптатов, полученных из тела и антрального отдела желудка, повышают выявляемость инфекции *H. pylori* примерно на 10% по сравнению с данными, полученными при исследовании образцов только из антрального отдела [12]. Чувствительность и специфичность гистологического исследования для выявления *H. pylori* может превышать 95% [12]. Гистологическое исследование можно использовать как для инициальной диагностики инфекции *H. pylori*, так и для оценки результатов лечения [12, 13]. Для исключения вероятности получения ложнонегативных результатов исследования его рекомендуют проводить не ранее, чем через 4 нед после окончания лечения антибактериальными препаратами и ингибиторами протонной помпы (ИПП) [13]. В последние годы отношение патоморфологов к значимости гистологического метода для диагностики инфекции *H. pylori* меняется. Связано это, прежде всего, с тем, что при данном исследовании фиксируются наиболее противоречивые результаты. Это положение констатировано в ходе работы IV Маастрихтской согласительной конференции во Флоренции (2010). Было отмечено, что некоторые специалисты по-прежнему считают данный метод пригодным для диагностики инфекции *H. pylori*, так как даже при отсутствии микроорганизма косвенные морфологические признаки инфекции сохраняются [5]. Другие патоморфологи этого мнения не разделяют.

Бактериологическое исследование с выделением культуры *H. pylori* является высокоспецифичным методом идентификации активной инфекции *H. pylori*. Кроме того, с помощью данного исследования можно изучать чувствительность выделенного возбудителя инфекции к антибиотикам. К сожалению, микробиологическое исследование менее чувствительно, чем быстрый уреазный тест (RUT) или гистологическое исследование. Кроме того, данный вид исследования для выявления *H. pylori* является дорогостоящим, трудным для выполнения и требует высококвалифицированного персонала, в связи с чем его используют в ограниченном числе лабораторий. Учитывая эти практические ограничения, культуру *H. pylori* получают, если необходимо изучить чувствительность возбудителя к антибиотикам, когда инфекция *H. pylori* персистирует после нескольких курсов антибактериальной терапии [12].

В ходе работы IV Маастрихтской согласительной конференции во Флоренции (2010) констатирована необходимость проведения бактериологического исследования с изучением чувствительности микроорганизма к антибиотикам перед назначением трехкомпонентной схемы первой линии терапии с кларитромицином в регионах или популяциях с высокой к данному препарату резистентностью, во всех регионах перед проведением терапии второй линии при проведении ЭГДС по любому поводу, а также во всех случаях при неэффективности терапии второй линии [5]. Показано, что эффективность тройной терапии, включающей кларитромицин, составляет всего 10—30% при резистентности *H. pylori* к данному антибиотику [14, 15].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) используется для определения генетического материала ДНК *H. pylori* в образцах биоптатов слизистой оболочки. Эта методика является высокоспецифичной и может быть более чувствительной, чем другие основанные на биопсии методы диагностики. В одном из исследований с помощью ПЦР *H. pylori* выявлены примерно в 20% биоптатов желудка при наличии в них хронического гастрита, при этом при гистологическом исследовании данный микроорганизм выявлен не был. С помощью ПЦР можно также обнаружить мутации штаммов *H. pylori*, ассоциирующиеся с резистентностью к антибактериальным препаратам. Данный метод может обеспечивать практической информацией не только по чувствительности микроорганизма к антибиотикам, но и по его типированию и определению вирулентных свойств [16].

Полученные при ЭГДС образцы биоптатов желудка помещают на питательную среду, содержащую рН-чувствительный индикатор. При наличии *H. pylori* в биоптате под действием выделяемой ими уреазы происходит расщепление мочевины с образованием аммиака, что вызывает изменение рН среды и, соответственно, цвета рН-чувствительного

индикатора. Данный метод диагностики лежит в основе RUT, когда имеется возможность получать результаты исследования в короткие сроки (от 30 мин до 1 ч) [13, 17]. С помощью RUT идентифицируют активную инфекцию *H. pylori*. При инициальной диагностике *H. pylori* перед проведением антибактериальной терапии чувствительность RUT превышает 90%, а специфичность — 95% [18]. Простота выполнения, небольшая стоимость [13] и получение результатов за короткое время делают RUT одним из наиболее широко используемых методов диагностики, который имеет также хорошее соотношение стоимость/эффективность при диагностике *H. pylori* у пациентов, не принимающих антибиотики, препараты висмута или ИПП, которым предполагается выполнение ЭГДС [12]. У пациентов, принимающих антисекреторные [17], висмутосодержащие препараты и антибиотики, могут выявляться ложнонегативные результаты, при этом чувствительность RUT снижается до 10—40% [12, 19]. Кроме того, язвенное кровотечение во время тестирования может снижать чувствительность и негативное прогностическое значение RUT [12, 13]. С целью уменьшения вероятности получения ложнонегативных результатов RUT рекомендуется отменять ИПП за 2 нед до проведения теста. Кроме того, с этой же целью RUT комбинируют с другими эндоскопическими или неэндоскопическими методиками для выявления инфекции *H. pylori* [12], например, с гистологическим исследованием [13].

Идентификация *H. pylori* может также осуществляться косвенно — путем выявления специфических продуктов жизнедеятельности этого микроорганизма, например уреазы.

К неэндоскопическим методам диагностики *H. pylori* относят UBT, определение антител к *H. pylori* в сыворотке крови, слюне и моче, антигена *H. pylori* в кале (FAT), ПЦР с любым биологическим материалом, в котором содержатся возбудители инфекции, в том числе в культуре бактерий, зубном налете, кале и слюне.

UBT с нерадиоактивным изотопом углерода ^{13}C (^{13}C -UBT) считают наилучшим неинвазивным тестом выявления *H. pylori* [14], который может быть использован для первичной диагностики и оценки эффективности эрадикации *H. pylori* [16]. С помощью UBT идентифицируют активную инфекцию *H. pylori*, определяя уреазную активность микроорганизма [12, 13]. Полученные характеристики чувствительности и специфичности при использовании ^{13}C -UBT в большинстве исследований превышают 95% [12]. Тест относится к категории дорогостоящих, требующих специального оборудования и обученного персонала [16], но высокоточных и простых в выполнении [20]. Однако существуют препараты, способные повлиять на точность его результатов. В связи с этим до проведения UBT антибиотики

и препараты висмута необходимо отменить не менее чем за 4 нед, а ИПП — за 2 нед [12—14, 16]. Установлено, что на фоне приема ИПП частота ложноотрицательных результатов UBT достигает 10—40% [21, 22].

Применение ИПП вызывает повышение pH желудочного сока и появление очаговых изменений в желудке. Следствием этого является уменьшение степени обсемененности *H. pylori*, особенно в антральном отделе, и получение ложноотрицательных результатов исследования (за исключением серологических тестов) [5].

Серологическое исследование с определением содержания антител класса IgG к *H. pylori* используют в основном для эпидемиологических исследований и первичной диагностики *H. pylori*. Метод не позволяет отличать активно текущую инфекцию *H. pylori* от состояний с предшествующим инфицированием и возможной эрадикацией *H. pylori* [11, 16]. При хронической форме инфекции *H. pylori* имеет значение уровень исключительно IgG, который определяется с помощью валидизированных (утвержденных) серологических тестов иммуноферментным методом (ELISA) [5]. Для диагностики *H. pylori* специфичность и чувствительность данного исследования составляют примерно 90% [11]. В качестве диагностического теста для *H. pylori* данный метод можно использовать при кровоточащих язвах, атрофиях желудка, MALT-лимфоме желудка, раке желудка, недавнем использовании или использовании во время исследования ИПП и антибиотиков [5, 17]. Это положение актуально в связи с тем, что ИПП являются основной причиной ложнонегативных результатов для всех диагностических тестов, кроме серологического [17]. По сравнению с другими тестами для выявления активной инфекции *H. pylori* тесты для выявления антител более просты в использовании, обеспечивают более быстрый результат и менее дорогостоящие [12, 13, 17]. Вероятность того, что позитивные результаты серологических тестов будут отражать активную инфекцию, пропорционально снижается у пациентов с ранее проведенной эрадикацией *H. pylori* [16]. Исследование широко применяется в клинической практике, имеет хорошее негативное прогностическое значение, но его низкое позитивное прогностическое значение в популяциях с низкой распространенностью *H. pylori* ограничивает его использование [12]. Серологические тесты должны применяться только для начальной диагностики инфекции *H. pylori*, так как уровни антител часто остаются повышенными длительное время после достижения эрадикации *H. pylori*. В связи с этим серологические тесты не должны использоваться для подтверждения эрадикации *H. pylori* после лечения [12, 16].

При инициальной диагностике инфекции *H. pylori* в случаях, когда не предполагается проведение

ЭГДС, определение специфических антител к *H. pylori*, помимо сыворотки крови, проводят также в слюне и моче. Определение специфических антител к *H. pylori* в моче и слюне в основном используется при эпидемиологических исследованиях [17].

Определение антигена *H. pylori* в кале (FAT) проводят с помощью иммуоферментного анализа с использованием моноклональных анти-*H. pylori* антител. Данный тест можно использовать для скрининга инфекции и оценки эффективности эрадикационной АГТ. Использование поликлональных анти-*H. pylori* антител ограничивается тем, что, несмотря на превосходные чувствительность, специфичность, позитивное и негативное прогностическое значение до лечения, его чувствительность и позитивное прогностическое значение после лечения снижаются. Тест с использованием моноклональных анти-*H. pylori* антител имеет высокие прогностические показатели, чувствительность и специфичность как до эрадикационного лечения, так и после него [23]. Когда тестирование *H. pylori* проводится в популяции с низкой предгестовой вероятностью инфекции, FAT обеспечивает большую выявляемость, чем серологическое тестирование с умеренным повышением предполагаемой стоимости исследования. Аналогично UBT на чувствительность FAT влияют недавно принятые препараты висмута, антибиотики и ИПП. Кроме того, установлено, что специфичность FAT также снижается при язвенном кровотечении, в связи с чем в данной ситуации FAT должен быть единственным диагностическим тестом [12]. Таким образом, FAT может быть использован наравне с UBT для идентификации *H. pylori* перед курсом антибиотикотерапии [12, 17].

Диагностика эрадикации инфекции *H. pylori*

Не вызывает сомнения необходимость подтверждения эрадикации инфекции *H. pylori* после лечения у пациентов с документально подтвержденной язвенной болезнью. В случае невыполнения тестирования эрадикации *H. pylori* в периоде после курса антибактериальной терапии, значительно увеличивается риск рецидива язвенной болезни и вероятность рецидива желудочно-кишечного кровотечения [13]. Для оценки эффективности лечения рекомендуется использовать неинвазивные тесты за исключением случаев, когда планируется повторная эндоскопия, например у пациентов с язвой желудка [17]. В данной ситуации для подтверждения эрадикации *H. pylori* используют RUT или гистологическое исследование [13]. Из неинвазивных методик, используемых для оценки эрадикации, предпочтение отдают UBT, который имеет 94% чувствительность и 95% специфичность [17]. При невозможности использования UBT выполняется лабораторный тест определения антигена *H. pylori* в кале (FAT) с моноклональными антителами. Точность

результатов FAT для подтверждения эрадикации инфекции ниже, чем UBT. Проводить эти исследования рекомендуется не ранее чем через 4 нед после окончания эрадикационного лечения [17]. Серологическое исследование с определением антител к *H. pylori* для подтверждения эрадикации не используют. Антитела к *H. pylori* могут длительно выявляться после успешного лечения и эрадикации *H. pylori* [13].

FAT был предложен Food and Drug Administration США и поддержан II Маастрихтским соглашением (2000) как альтернатива UBT для установления факта эрадикации *H. pylori*. Установлено, что FAT может эффективно отражать эрадикацию не ранее чем через 4 нед, и, возможно, даже через 8–12 нед после окончания лечения *H. pylori* [12].

Поликлональный FAT менее пригоден, чем UBT, после лечения. По сравнению с поликлональным тестом, моноклональный FAT обеспечивает более точной информацией для подтверждения эрадикации *H. pylori* [12].

С целью минимизации ложнонегативных результатов тестирования оценку эрадикации *H. pylori* следует выполнять не раньше 4 нед после завершения курса эрадикационного лечения. ИПП могут влиять на чувствительность неэндоскопических и эндоскопических методов диагностики инфекции *H. pylori*, в связи с чем эти препараты нужно отменить за 2 нед до проведения этих тестов [13].

Лечение

Лекарственная терапия, воздействующая на основные патогенетические механизмы заболевания, направлена на купирование симптомов обострения, скорейшее заживление язвы и предотвращение рецидивов болезни [11].

Лечение H. pylori, ассоциированной с язвенной болезнью. С самого начала изучения *H. pylori* стало понятно, что данная инфекция тесно связана с язвенной болезнью [24] и ее эрадикация повышает успешность заживления язв более чем на 90% [25, 26] и снижает частоту рецидивов заболевания с 90% до 5% [11, 16, 27]. Тем не менее потребовалось более 10 лет для того, чтобы язвенная болезнь была признана всеми как показание для проведения эрадикационного лечения. В настоящее время во всем мире это является ежедневной клинической практикой. Эрадикация инфекции *H. pylori* настоятельно рекомендуется при язвенной болезни желудка или ДПК вне зависимости от наличия активности и осложнений заболевания [17, 18].

Национальный институт Здоровья США с 1994 г. рекомендует проводить противомикробную терапию всем больным с язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*. Наиболее известными европейскими рекомендациями являются рекомендации международной группы по изучению *H. pylori* — так

называемые Маастрихтские соглашения, принятые в 1997 г. (Маастрихт-I), 2000 г. (Маастрихт-II), 2005 г. (Маастрихт-III) и в 2010 г. (Маастрихт-IV/Флоренция) [5, 17, 28, 29].

Целью лечения геликобактерной инфекции является полная элиминация *H. pylori* из организма. К современным схемам эрадикации предъявляют следующие требования: частота успешного излечения более 80%, отсутствие серьезных побочных эффектов и минимальная индукция бактериальной резистентности.

Факторами, определяющими эффективность АГТ, являются:

1. *Резистентность к антибиотикам.* Комбинация двух и более антимикробных агентов увеличивает частоту успешного излечения и снижает риск селекции резистентных штаммов *H. pylori*. Основными антибактериальными средствами, используемыми для эрадикации *H. pylori*, являются амоксициллин, кларитромицин, метронидазол, тетрациклин и препараты висмута. Первичная резистентность к амоксициллину и тетрациклину остается очень редким явлением, но частота резистентности к кларитромицину в настоящее время увеличивается и составляет около 10% в большинстве европейских стран и США, а в Японии она выше. Резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу находится в пределах 20–30% (для России и Китая этот показатель превышает 45%) и встречается чаще в развивающихся странах в связи с частым использованием нитроимидазолов для лечения других инфекций [30].

2. *Комплаентность пациента и частота развития побочных эффектов при проведении эрадикационной терапии.* Готовность пациента в условиях полного доверия на уровне «врач-больной» строго соблюдать рекомендации специалиста.

3. *Конкурентное одновременное назначение лекарственных препаратов* (например, антацидов, сорбентов).

4. *Длительность проводимой терапии.* В настоящее время нет единого мнения относительно продолжительности курса АГТ. Обычно курс эрадикационной терапии назначают на 7–14 сут. В американских рекомендациях продолжительность эрадикационной терапии на основе ИПП (лансопризол или омепразол) составляет 14 сут, только при использовании в этих схемах рабепразола допускается сокращение продолжительности лечения до 7 сут [16]. Метаанализ нескольких исследований показал, что клиническая эффективность 2-недельного курса терапии на 7–9% выше, чем недельного. В то же время есть ряд исследований, демонстрирующих отсутствие прироста значений эффективности эрадикации *H. pylori* при удлинении курса. Однако, по данным W. de Boer и соавт. (1994), количество регистрируемых побочных эффектов при этом достовер-

но увеличивается. В Европейском исследовании не выявлено отличий между 7- и 14-дневным курсом тройной терапии на основе ИПП [31]. В нескольких контролируемых исследованиях отмечено увеличение показателя эрадикации на 12% при 14-дневном лечении при тройной терапии по сравнению с 7-дневным курсом [17, 31]. Данная проблема является нерешенной, продолжительность курсов лечения должна определяться локальными факторами [32].

5. *Экономические аспекты.* На выбор схемы АГТ влияют материальные возможности пациента. Кроме того, дженериковые формы антибиотиков и ИПП, произведенные в развивающихся странах, в настоящее время широко представлены на фармацевтическом рынке России, что может значимо снижать эффективность АГТ и сопровождаться развитием побочных эффектов.

6. *Интрагастральная кислотность.* Интрагастральная кислотность — важный фактор, определяющий эффективность используемых антибиотиков. Значения интрагастрального pH более 5,0 на протяжении более 18 ч в сутки при проведении эрадикационной терапии — необходимое условие для достижения оптимальной антибактериальной эффективности кларитромицина и амоксициллина в отношении *H. pylori* [33]. Для достижения целевых значений pH выше 5,0 более 18 ч в сутки при проведении антигеликобактерной терапии наиболее целесообразно использовать ИПП. Эффективность последних во многом определяется длительностью терапии, суточными дозировками и фармакогенетическими особенностями.

Установлено, что наиболее высоких показателей эрадикации (более 85–90%) можно достичь при строгом соблюдении схем АГТ (компоненты схемы, дозы и продолжительность лечения) и использовании препаратов висмута и ИПП в качестве компонентов тройных схем лечения. Более низкие показатели эрадикации наблюдаются при повторных курсах лечения у пациентов с неудачно проведенным первым курсом АГТ [11].

Ранее считалось, что при неосложненной язвенной болезни достаточно провести трехкомпонентную схему в течение 7–10 сут без дальнейшей кислотосупрессивной терапии, хотя большинство клиницистов предпочитали продолжить кислотосупрессивную терапию еще несколько недель [6]. Однако установлено, что увеличение продолжительности трехкомпонентной схемы до 10–14 сут увеличивает эффективность эрадикации примерно на 5% [5].

При неосложненной язвенной болезни ДПК продолжать прием ИПП после завершения курса эрадикационного лечения не рекомендуется. Продолжать принимать ИПП следует при язвенной болезни желудка и осложненной язвенной болезни ДПК [5].

В настоящее время наиболее часто применяют два режима АГТ — основной (тройная терапия) и резервный (квадротерапия), который используют, если неэффективен основной режим [11, 16]. В определенных клинических ситуациях квадротерапия может быть назначена в качестве терапии первой линии [17].

Терапия первой линии

В качестве стандартной терапии первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* рекомендуют трехкомпонентную схему, предложенную на Маастрихт-I и включающую ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол [5, 18, 28]. Данная схема рекомендуется Европейской группой по изучению *H. pylori* (EHSG) и всеми мировыми консенсусными конференциями в качестве инициальной терапии первой линии для эрадикации *H. pylori* [5, 12, 17]. Показатель эрадикации инфекции *H. pylori* при использовании данной схемы — 86–94% [11]. Эффективность трехкомпонентных схем с применением как амоксициллина, так и метронидазола, считается эквивалентной [5].

В связи с тем, что в течение 10 лет показатель резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в Европе повысился с 9% (1998 г.) [34] до 17,6% (2008 г.) [35], применение кларитромицина в схемах эрадикационной терапии первой линии рекомендуется в регионах с низким показателем резистентности к кларитромицину (менее 20%) [5]. Альтернативной схемой первой линии в данных условиях считается четырехкомпонентная схема с висмутом [5, 11, 16, 17]. При применении данного режима ожидаемые показатели эрадикации примерно на 10% ниже, чем при использовании кларитромицина [18]. Применять амоксициллин вместо тетрациклина в данной схеме не рекомендуется в связи со значительным снижением показателя эрадикации [11].

При высокой резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в популяции (более 20%) в качестве терапии первой линии рекомендуется четырехкомпонентная схема на основе висмута (ИПП, препарат висмута, метронидазол или тинидазол и тетрациклин) [5, 32]. Метаанализ разных режимов выявил, что не существует значимых различий между ИПП тройной терапией и квадротерапией, когда показатели резистентности к кларитромицину ниже 15% [36]. В качестве альтернативного лечения в данных условиях рекомендуется последовательное лечение (5-дневный курс лечения ИПП и амоксициллином с последующим приемом в течение 5 сут ИПП, кларитромицина, метронидазола или тинидазола) [5, 12, 13, 17, 32], или четырехкомпонентная безвисмутовая схема (ИПП, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол или тинидазол) [5, 37, 38]. Эффективность последовательного лечения превосходит стандартную 7-дневную схему тройной терапии с использованием ИПП, амокси-

циллина и кларитромицина [12, 17]. По данным нескольких опубликованных исследований последовательной терапии, в каждое из которых были привлечены более 100 пациентов, сообщается о показателях эрадикации, превышающих 90% [39–44] и обосновывается эффективность дальнейшего применения последовательной терапии [45]. В двойном слепом рандомизированном исследовании по сравнению эффективности последовательной терапии и стандартной тройной терапии на основе ИПП выявлено, что 10-дневная последовательная терапия имела значительно более высокий показатель эрадикации (91%), чем 10-дневная тройная терапия (78%). Последовательная терапия также более эффективна у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori*. Показатель эрадикации у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori* составил 89% при использовании последовательной терапии и 29% — при использовании стандартной тройной терапии [44]. Данный вид лечения является альтернативой тройной терапии на основе ИПП даже при наличии резистентности к кларитромицину, при этом стоимость лечения меньше [32].

В популяциях, в которых показатель резистентности штаммов *H. pylori* к метронидазолу менее 40%, предпочтительной является схема с комбинацией ИПП, кларитромицина и метронидазола [16]. Более высокие показатели резистентности *H. pylori* к метронидазолу ассоциируются с крайне низкой эффективностью эрадикации (5–25%) [14] даже при повторной терапии [5, 46].

Тройная терапия на основе висмута (препарат висмута, метронидазол и тетрациклин) в течение 14 сут и квадротерапия (препарат висмута, амоксициллин, метронидазол и ИПП) в течение 7–10 сут могут использоваться в качестве альтернативного лечения в зонах с высоким показателем резистентности к кларитромицину и низким к метронидазолу. Выбор такой терапии также обоснован в ситуациях, когда имеет значение стоимость лечения [32].

Терапия второй линии

Несоблюдение пациентом режима рекомендованного лечения, направленного на эрадикацию *H. pylori*, может привести к формированию резистентности к антибиотикам [11]. Наиболее частыми причинами неэффективности схем АГТ является резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину [17]. Увеличение резистентности штаммов *H. pylori* к антибиотикам, входящим в состав тройной терапии на основе ИПП, диктует необходимость поиска новых схем лечения и новых препаратов, которые могли бы использоваться в этих схемах. Кларитромицин в схемах тройной терапии второй линии на основе ИПП применять не следует, пока к нему не будет определена чувствительность штамма *H. pylori*.

В качестве приоритетной схемы лечения второй линии используют квадротерапию на основе солей висмута [17]. Данная схема применяется при неэффективности стандартного режима тройной терапии на основе ИПП и кларитромицина и заключается в применении ИПП, коллоидного субцитрата висмута, метронидазола и тетрациклина [18]. Обоснованность применения данной схемы лечения обусловлена увеличением количества резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* в современных условиях [5]. Кроме того, высокая эффективность квадротерапии в качестве лечения второй линии подтверждается результатами исследований, проведенных в большинстве стран мира [5, 47].

Альтернативной схемой АГТ второй линии является трехкомпонентная терапия с использованием ИПП, амоксициллина и левофлораксина (антибиотик класса фторхинолонов) в течение 10 сут [48, 49]. Перед назначением данной схемы терапии рекомендуют определять чувствительность культуры *H. pylori* к левофлораксину в связи с увеличивающимся показателем резистентности к нему [5]. Левофлораксин изучали в нескольких исследованиях в составе терапии первой линии на основе ИПП, а затем — в составе терапии риска с высокими показателями эрадикации [12, 17, 50]. По данным исследований, проведенных в Канаде, Италии, Бельгии и Японии, резистентность штаммов *H. pylori* к левофлораксину составляет 16,8—20,0% [12, 17]. Есть основания рассматривать схему тройной терапии на основе левофлораксина в тех случаях, когда нельзя применять схемы на основе препаратов висмута или кларитромицина [12].

В двух метаанализах оценивали эффективность квадротерапии и тройной терапии на основе висмута и тройной терапии с применением левофлораксина у пациентов с неэффективной эрадикацией *H. Pylori* при использовании стандартной тройной терапии. В обоих исследованиях у тройной терапии на основе левофлораксина выявлен более высокий показатель эрадикации (81% по сравнению с 70%) [48, 51].

Левофлораксин, рифабутин и фуразолидон могут использоваться альтернативно для эрадикации *H. pylori* после предшествующих неудачных традиционных курсов тройной терапии на основе ИПП [6].

Терапия третьей линии

Выбор антибактериальных препаратов для терапии третьей линии должен осуществляться с учетом конкретной клинической ситуации, распространенностью резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* в данной географической зоне, а также на основании результатов микробиологического исследования и определения чувствительности выделенного штамма *H. pylori* к конкретному антибиотику [17, 52, 53].

Помимо кларитромицина и левофлораксина, в качестве компонентов резервных схем терапии третьей линии могут также применяться рифабутин и фуразолидон [12, 13, 17, 18, 54—56].

Рифабутин, применяющийся в качестве резервного препарата для лечения микобактериальной инфекции, в редких случаях может быть использован для эрадикации *H. pylori*. В исследованиях его дозы составляли 150—300 мг/сут в сочетании с ИПП и амоксициллином, которые назначались в режиме 2 раза в сутки в течение 7—14 дней. При этом показатели эрадикации при персистенции инфекции *H. pylori* достигали 44—91%. Самые высокие показатели эрадикации при использовании рифабутина достигались, когда его использовали в качестве терапии второй линии [13]. При использовании ИПП, рифабутина и кларитромицина показатель эрадикации составил 84% [18]. Резистентность штаммов *H. pylori* к рифабутину встречается крайне редко. Однако использование рифабутина следует ограничивать единичными случаями в связи с тем, что его применение может привести к увеличению резистентности *Mycobacteria* [17]. В одном из опубликованных австралийских исследований 137 пациентов с неэффективной традиционной тройной терапией в течение 12-дневного курса ежедневно получали рифабутин (150 мг/сут), пантопрозол (80 мг/сут) и амоксициллин (1000 мг/сут или 1500 мг/сут). Обобщенный показатель эрадикации составил 91%, и наличие резистентности к метронидазолу или кларитромицину на успешность лечения не влияло [12].

Переносимость терапии на основе левофлораксина выше, чем терапии с рифабутином. Побочные эффекты, которые достаточно часто встречались при обоих режимах, заключались в лейкопении при использовании рифабутина (у 25% пациентов) и миалгии при использовании левофлораксина (у 30% пациентов) [49].

Фуразолидон — синтетический дериват нитрофурановых антибиотиков, традиционно использующийся для лечения лямблиоза, холеры и бактериального энтерита, изучали в качестве альтернативы кларитромицину, метронидазолу или амоксициллину при персистенции инфекции *H. pylori*. В одном из исследований показатель эрадикации *H. pylori* составил 52% у пациентов с неэффективной стандартной терапией [57]. О высоких показателях эрадикации *H. pylori* при тройной терапии, включающей фуразолидон, сообщалось в нескольких клинических исследованиях [58, 59]. Таким образом, имеется широкий разброс значений показателя эрадикации инфекции *H. pylori* при использовании фуразолидона — 52—90% [12, 13], что не позволяет сделать вывод о его истинной эффективности при включении в схемы резервной терапии при персистенции *H. pylori*. Кроме того, трудность оценки эффективности фуразолидона для эрадикации *H. pylori* также

связана с разными дозировками препарата в разных исследованиях — от 200 до 600 мг/сут. Продолжительность разных режимов тройной и квадротерапии составляла 7—14 сут. Существенные побочные эффекты при использовании фуразолидона выявлены у 35% пациентов, что ограничивало возможность продолжения терапии фуразолидоном [13]. Фуразолидон может быть особенно эффективен в зонах с высокой распространенностью резистентности к метронидазолу. Фуразолидон является альтернативной терапией низкой стоимости, которая используется в Азии и Южной Америке [50].

Состояние дел в современной геликобактериологии характеризуется постепенным исчезновением препаратов висмута с рынка разных стран мира. Появляются новые данные по альтернативным режимам лечения, в особенности лечения второй линии, а также сведения по использованию неантибактериальных средств в режимах эрадикационного лечения для улучшения эффекта эрадикации и/или уменьшения побочных эффектов. Исчезновение препаратов висмута является значительной утратой для пациентов, инфицированных *H. pylori*, так как висмут является недорогим и эффективным компонентом традиционной тройной терапии и квадротерапии. Эти режимы уже не применяются во многих странах, что приводит к укреплению позиции тройной терапии на основе ИПП в качестве лечения первого выбора (комбинация ИПП с двумя антибиотиками, особенно кларитромицина с амоксициллином или метронидазолом) [6].

Антисекреторная терапия. Купирование диспепсии (боль и дискомфорт в эпигастральной области) при обострении язвенной болезни, лечение и профилактика рецидивов язвенного кровотечения, использование в качестве одного из компонентов эрадикационной АГТ, снижение риска развития язвенной болезни и ее осложнений у пациентов, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства [17], являются основными показаниями для применения антисекреторных препаратов. ИПП после проведения 7- или 14-дневного курса эрадикационной терапии *H. pylori* при обострении язвенной болезни ДПК назначают на 21 или 14 сут соответственно, а при обострении язвенной болезни желудка — на 28 или 21 сут. При обострении неосложненной язвы ДПК можно проводить только курс эрадикационной терапии без последующего назначения антисекреторных средств [29].

Обычно нет необходимости назначать антисекреторные препараты после завершения курса АГТ при отсутствии осложнений язвенной болезни ДПК [5]. Напротив, считается целесообразным назначать длительную терапию ИПП после эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни желудка и осложненном течении язвенной болезни ДПК [5]. При длитель-

ном сохранении симптомов необходимо провести дообследование, получить консультации соответствующих специалистов (гастроэнтеролога, хирурга) для уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей лечебно-диагностической тактике [16].

Значение ИПП и АН₂-РГ (антагонистов Н₂-рецепторов гистамина) в качестве монотерапии язвенной болезни ограничено определенными клиническими ситуациями. Антисекреторные препараты целесообразно применять при язвенной болезни в течение ограниченного времени, необходимого для установления диагноза и подтверждения наличия инфекции *H. pylori*, перед началом курса эрадикационной АГТ (следует помнить, что все ИПП мешают идентификации бактерии и приводят к ложноотрицательным результатам практически всех методов ее выявления); при обострении язвенной болезни желудка, а также язвенной болезни ДПК, протекающей на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний, после курса эрадикационной АГТ в течение 2—5 нед для достижения более эффективного заживления язвы; у больных язвенной болезнью при доказанной непереносимости компонентов схем для эрадикации *H. pylori* (известны тяжелые аллергические реакции на амоксициллин и кларитромицин); при симптоматических язвах, в патогенезе которых *H. pylori* не играет решающей роли.

Неантибактериальная терапия. Изучали воздействие разных неантибактериальных продуктов на *H. pylori*, когда они применялись автономно или в составе тройной терапии. Эти продукты включали нормальную пищу или пищевые компоненты (клюквенный сок, имбирь, побеги орегано и брокколи) [60], пищевые добавки (лактоферрин) и разные пробиотики. Целью их использования было уменьшение побочных эффектов эрадикационной терапии, повышение ее эффективности или, то и другое.

У некоторых пищевых продуктов и экстрактов выявлена минимальная бактерицидная активность *in vitro*, но их влияние на *H. pylori in vivo* остается сомнительным [6].

Результаты изучения антибактериальных характеристик лактоферрина и гликопротеина, применявшихся дополнительно к тройной терапии на основе ИПП, противоречивы [61, 62]. Однако в двух метаанализах выявлено повышение эффективности традиционной тройной терапии на основе ИПП и кларитромицина при адьювантном лечении лактоферрином [63, 64]. Разрабатывая эту линию, японские исследователи изучали эффект специфических IgY-анти-*H. pylori* антител у здоровых волонтеров. Эти антитела были выделены из куриных яиц, вакцинированных антигеном *H. pylori*. В результате достигалось уменьшение плотности колонизации *H. pylori* [65]. Исследования специфических антител продолжаются.

Разные группы исследователей изучают влияние пробиотических штаммов на *H. pylori*. Установлено, что адьювантный курс пробиотиков может уменьшать побочные эффекты тройной терапии, в частности диарею и тошноту, но не влияет на показатели эрадикации [67, 68]. Результаты экспериментов *in vitro* свидетельствуют о том, что штаммы лактобактерий, в частности *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus gasseri*, могут подавлять рост *H. pylori* [69–71]. Эксперименты *in vivo* подтверждают, что живые штаммы лактобактерий, назначаемые на 3–4 нед, могут уменьшать плотность колонизации *H. pylori* [69, 71]. Метаанализ сообщений об использовании штаммов *Saccharomyces boulardii* в качестве адьювантного лечения при тройной терапии выявил положительные результаты [72].

Таким образом, лечение инфекции *H. pylori* стало рутинным в современной гастроэнтерологической практике. Язвенная болезнь желудка и ДПК является одним из общеутвержденных показаний к АГТ.

Тройная АГТ на основе ИПП, кларитромицина и амоксициллина (или метронидазола) продолжительностью не менее 10–14 сут остается стандартным способом лечения в большинстве стран мира. В схемах терапии второй линии все чаще стали использовать последовательную терапию и другие антибиотики [6, 44].

Неантибактериальная терапия, в частности пробиотики, может уменьшать побочные эффекты тройной терапии и одновременно повышать эффективность лечения, оказывая непосредственное влияние на *H. pylori* или улучшая переносимость лечения, либо уменьшая его побочные эффекты [5, 6].

Отмечены повсеместное снижение показателя эрадикации и увеличение резистентности к кларитромицину. В связи с этим поиском новых методов лечения заняты многие исследователи, и один из этих методов заменит тройную терапию на основе ИПП [32].

В качестве одного из вариантов ведения пациентов с язвенной болезнью желудка и ДПК можно использовать следующий алгоритм [53, 73].

Диагностические мероприятия

Сбор жалоб и осмотр

В обязательном порядке проводят сбор жалоб и анамнеза и стандартное клиническое обследование пациента (осмотр); при подозрении на кровотечение — пальцевое ректальное исследование.

Дополнительно проводят консультации гастроэнтеролога при подозрении на осложнения заболевания (кровотечение, перфорацию, пенетрацию или нарушения эвакуации), при симптоматической язве, назначении повторных курсов эрадикационной АГТ и хирурга — при подозрении на осложнения язвенной болезни.

Функциональные методы исследования

В обязательном порядке проводят электрокардиографию в 12 стандартных отведениях.

Лабораторные методы исследования

В обязательном порядке исследуют общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, билирубин, калий, натрий, кальций, хлориды, железо), общий анализ мочи, исследование кала на скрытую кровь (при подозрении на кровотечение), уточняют группу крови и резус-фактор пациента.

Дополнительно для выявления инфекции *H. pylori* при первичной диагностике проводят УВТ или с помощью ПЦР определяют *H. pylori* в кале или биоптатах; применяют серологическое исследование (определяют содержание антител класса IgG к *H. pylori*). Кроме того, УВТ и/или ПЦР применяют для оценки эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. При неэффективности первого курса эрадикационного лечения перед проведением повторных курсов АГТ для определения чувствительности культуры *H. pylori* к антибиотикам проводят бактериологическое исследование.

Дополнительно для комплексной клинической оценки пациента, выявления осложнений и сопутствующих заболеваний определяют группу крови и резус-фактора (если не определяли ранее), HBs-Ag, титр суммарных антител к вирусу гепатита С, антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к *Treponema pallidum* (реакция пассивной гемагглютинации или иммуноферментный анализ), при подозрении на кровотечение изучают коагулограмму (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, международное нормализованное отношение). Кроме того, при подозрении на гастриному определяют уровень гастринина в крови, при гиперкальциемии — содержание паратгормона в крови.

Инструментальные методы диагностики

В обязательном порядке проводят первичную ЭГДС с биопсией из дна и краев язвы при локализации процесса в желудке и повторную ЭГДС при необходимости также с биопсией (необходимость и сроки ее проведения определяются данными первичной ЭГДС, при которой определялись множественные язвы или диаметр язвы был более 1 см, при сохранении признаков обострения заболевания или при подозрении на малигнизацию).

При диспансерном наблюдении за пациентами с язвенной болезнью контрольную ЭГДС с периодичностью 1 раз в 12 мес повторяют в течение 3 лет после обострения заболевания. При отсутствии рецидивов заболевания в течение 3 лет и эрадикации

H. pylori ЭГДС выполняют только при появлении болевого синдрома.

Также в обязательном порядке с периодичностью 1 раз в 12 мес (при отсутствии изменений в ранее выполненных исследованиях) проводят рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Дополнительно при подозрении на осложнения язвенной болезни (перфорацию, пенетрацию, нарушения эвакуации) проводят обзорную рентгенографию органов брюшной полости.

Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с контрастированием проводят при наличии клинических признаков нарушения эвакуации, пенетрации или перфорации, при отказе от ЭГДС, при симптомах дисфагии, а также при локализации процесса в желудке.

Хромогастроскопию обычно выполняют для оценки кишечной метаплазии или дисплазии эпителия, обычно выявленных ранее. При диспансерном наблюдении — с периодичностью 1 раз в 12 мес при толстокишечной метаплазии, с периодичностью 1 раз в 24 мес — при тонкокишечной метаплазии. При дисплазии эпителия периодичность исследования чаще (определяется степенью и распространенностью дисплазии).

При подозрении на гастриному для изучения секреторной функции желудка проводят мониторирование рН (рН-метрию).

Морфологические методы исследования

Для диагностики *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка (если невозможно провести неинвазивную диагностику *H. pylori*) проводят RUT.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка выполняют для идентификации *H. pylori*, а также в обязательном порядке при язве желудка и подозрении на малигнизацию.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков слизистой оболочки желудка с окрашиванием по Романовскому—Гимзе и Граму выполняют при первичной ЭГДС для идентификации бактерий *H. pylori*, а также при контрольной ЭГДС через 30—45 сут после окончания курса АГТ для оценки эффективности эрадикации.

Лечение

Общие мероприятия

При обострении язвенной болезни до купирования абдоминального болевого синдрома (обычно в течение 1—2 сут) рекомендуют соблюдать домашний режим, ограничить нервно-эмоциональные перегрузки, прекратить курить и употреблять алкоголь. В дальнейшем постепенно расширяют охранительный режим и также рекомендуют ограничить нервно-эмоциональные перегрузки, прекратить курить и употреблять алкоголь. В фазе обострения заболевания рекомендуют частое питание небольшими порциями и употребление механически и химически щадящих продуктов.

В фазе ремиссии язвенной болезни необходима сбалансированная по белкам, жирам и углеводам привычная пища достаточного калоража.

Медикаментозная терапия

При наличии *H. pylori*-ассоциированного гастрита в качестве лечения первой линии применяют две схемы АГТ — трехкомпонентную схему (ИПП, амоксициллин и кларитромицин) в течение 10—14 сут или четырехкомпонентную схему такой же продолжительности (препараты солей висмута, ИПП, метронидазол и тетрациклин или кларитромицин).

Четырехкомпонентную схему лечения обычно применяют в качестве терапии второй линии при неэффективности трехкомпонентной схемы эрадикации или аллергических реакциях на антибиотики группы пенициллина.

В качестве компонентов третьей линии (резерва) можно применять антибиотики левофлоксацин, рифабутин и фуразолидон.

Для повышения эффективности эрадикационного лечения и уменьшения частоты побочных реакций в качестве адъювантной терапии могут применяться пробиотики.

При отсутствии *H. pylori*-ассоциированного гастрита может применяться монотерапия антисекреторными препаратами — ИПП или АН₂-РГ.

Дополнительно для купирования тошноты и дискомфорта в эпигастрии у пациентов с язвенной болезнью могут применяться прокинетики и симптоматически (при изжоге и отчасти для купирования болей в эпигастрии) — антациды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saad R.J., Chey W.D. Persistent Helicobacter pylori infection after a course of antimicrobial therapy — what's next? Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1086—1090.
2. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М: ООО «Издательский дом «М-Вести» 2001.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Клиническая гастроэнтерология. М 2002.
4. Алексеенко С.А. Клинико-патогенетические особенности различных видов фармакотерапии у больных с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск 1996; 164.
5. Malfetheriner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J., The European Helicobacter Study Group (EHS). Manage-

- ment of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht-IV/Florence Consensus report. *Gut* 2012; 61: 646—664.
6. *Kusters J.K., van Vliet A.H., Kuipers E.J.* Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449—490.
 7. *Kuipers E.J.* Advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. XXIInd International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. September 17—19, 2009. Porto, Portugal. *European Gastroenterology & Hepatology Review*: 68—70.
 8. *Marshall B.J., Warren J.R.* Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311—1315.
 9. *Marshall B.* Pioneers of *Helicobacter pylori*-infection. Melbourne, Australia. 2002; 324
 10. *Graham D.* *Helicobacter pylori*, Blackwell 2002; 220.
 11. Management of *Helicobacter pylori* infection. MOH Clinical practice guidelines 9/2004. Ministry of Health, Gastroenterological Society of Singapore 2004: 1—23.
 12. *Fendrick M., Forsch R., Van Harrison R.* Peptic Ulcer Disease. Guidelines for clinical care. University of Michigan Health System 2005: 1—7.
 13. *Chey W.D., Wong B.C.Y.*, and the Practice Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808—1825.
 14. *Fischbach L., Evans E.L.* Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343—357.
 15. *Megraud F.* *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut* 2007; 56: 1502.
 16. *Koss M., Goldstein J.* Peptic ulcer disease. Clinical Guidance from American College of Physicians 2004: 1—32.
 17. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772—781.
 18. *Hunt R., Fallone C., Van Zanten V. et al.* Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the management of *Helicobacter pylori* — an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for *H. pylori* infection. *Can J Gastroenterol* 2004; 18 (9): 547—554.
 19. *Graham D.Y., Opekun A.R., Hammoud F. et al.* Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1005—1009.
 20. *Gisbert J.P., Pajares J.M.* Review article: 13C urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection — a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001—1017.
 21. *Levine A., Shevah O., Shabat-Sehayek V. et al.* Masking of 13C urea breath test by proton pump inhibitors is depend on type medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lasoprazole and ezomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 117—122.
 22. *Ozturk E., Yesilova Z., Ilgan S. et al.* Performance of acidified 14C-urea capsule breath test during pantoprazole and ranitidine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1248—1251.
 23. *Gisbert J.P., de La M.F., Abraiva V.* Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921—1930.
 24. *Луманов С.И.* Эзофагит, гастрит, язвенная болезнь. М: Триада-X 2000.
 25. *Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P.* Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003840.
 26. *Leodolter A., Kulić M., Brasch H., Meyer-Sabellek W., Willich S.N., Malfertheiner P.* A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (12): 1949—1958.
 27. *Kuipers E.J., Thijs J.C., Festen H.P.* The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl. 2): 59—69.
 28. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1—2.
 29. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Hungin A.P., Jones R., Axon A., Graham D.Y., Tytgat G.*; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (2): 167—180.
 30. *Rauws E.A., Langenberg W., Houthoff H.L., Zanen H.C., Tytgat G.N.* *Camphylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94 (1): 33—40.
 31. *Vakil N.* The treatment of *Helicobacter pylori* infection — evolving therapies. *European Gastroenterology & Hepatology Review* 2008; 1 (1): 72—73.
 32. *Megraud F.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: prevalence, mechanism, detection. What's new? *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. 2002: 363—373.
 33. *Ford A., Moayyedi P.* How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (Suppl. B): 36B—40B.
 34. *Glupeczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M., Andersen L.P.* European multi-centre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20 (11): 820—823.
 35. *Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M., Andersen L.P., Goossens H., Glupeczynski Y.*; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62 (1): 34—42.
 36. *Fujioka T., Yoshiwa A., Okimoto T. et al.* Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future prospects. *J Gastroenterol* 2007; 32 (Suppl. 17): 3—8.
 37. *Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y., Treiber G.* Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14 (2): 109—118.
 38. *Gisbert J.P., Calvet X.* Review article: non bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 604—617.
 39. *Katelaris P.H., Forbes G.M., Talley N.J., Crotty B.* A comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002; 123 (6): 1763—1769.
 40. *Calvet X., Ducons J., Guardiola J., Tito L., Andreu V., Bory F., Guirao R.*; Group for Eradication Studies from Catalonia and Aragón (Gresca). One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection — a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (7): 1261—1267.
 41. *Fischbach L.A., van Zanten S., Diskason J.* Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (10): 1071—1082.
 42. *Focareta R., Forte G., Forte F. et al.* Could the 10-days sequential therapy be considered a first choice treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection? *Dig Liver Dis* 2003; 35 (Suppl. 4): S33.
 43. *De Francesco V., Della Valle N., Stoppino V., Amoroso A., Muscatello N., Panella C., Ierardi E.* Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (9): 993—998.
 44. *De Francesco V., Zullo A., Hassan C., Della Valle N., Pietrini L., Minenna M.F., Winn S., Monno R., Stoppino V., Morini S., Panella C., Ierardi E.* The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study. *Dig Liver Dis* 2004; 36 (5): 322—326.
 45. *Vaira D., Zullo A., Vakil N., Gatta L., Ricci C., Perna F., Hassan C., Bernabucci V., Tampieri A., Morini S.* Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146 (8): 556—563.
 46. *Gatta L., Vakil N., Leandro G., Di Mario F., Vaira D.* Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adult and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (12): 3069—3079.
 47. *Lee B.H., Kim N., Hwang T.J., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J.H., Kim J.W., Jeong S.H., Lee D.H., Jung H.C., Song I.S.* Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010; 15 (1): 38—45.
 48. *Gisbert J.P., Morena F.* Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1): 35—44.
 49. *Saad R.J., Schoenfeld P., Kim H.M., Chey W.D.* Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (3): 488—496.
 50. *Guo C.Y., Wu Y.B., Liu H.L., Wu J.Y., Zhong M.Z.* Clinical evaluation of four one-week triple therapy regimens in eradicating *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (5): 747—749.

51. *Cammarota G., Cianci R., Cannizzaro O., Cuoco L., Pirozzi G., Gasbarrini A., Armuzzi A., Zocco M.A., Santarelli L., Arancio F., Gasbarrini G.* Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (10): 1339—1343.
52. Планы ведения больных. Под ред. О.Ю. Атькова, О.В. Андреевой, Е.И. Полубенцевой. М: ГЭОТАР-Медиа 2007: 528.
53. *Cammarota G., Martino A., Pirozza G., Cianci R., Branca G., Nista E.C., Cazzato A., Cannizzaro O., Miele L., Grieco A., Gasbarrini A., Gasbarrini G.* High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for H. pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (7): 789—795.
54. *Gisbert J.P., Gisbert J.L., Marcos S., Jimenez-Alonso I., Moreno-Otero R., Pajares J.M.* Empirical rescue therapy after Helicobacter pylori treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (4): 346—354.
55. *Van der P.D., Katelaris P.H.* The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficult-to-eradicate Helicobacter pylori in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1537—1542.
56. *Gisbert J., Calvet X.* Review article: rifabutin in the treatment of refractory H. pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209—221.
57. *Gisbert J.P., Gisbert J.L., Marcos S., Moreno-Otero R., Pajares J.M.* Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (10): 1469—1474.
58. *Wong W.M., Wong B.C., Lu H., Gu Q., Yin Y., Wang W.H., Fung F.M., Lai K.C., Xia H.H., Xiao S.D., Lam S.K.* One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of Helicobacter pylori eradication with standard triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (4): 793—798.
59. *Isakov V., Domareva I., Koudryavtseva L., Maev I., Ganskaya Z.* Furazolidone-based triple «rescue therapy» vs. quadruple «rescue therapy» for the eradication of Helicobacter pylori resistant to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (7): 1277—1282.
60. *Khatibian M., Ajvadi Y., Nasser-Moghaddam S., Ebrahimi-Darmani N., Vahedi H., Zendehehdel N., Sotoudehmanesh R., Agah S., Mikaeli J., Pourshams A., Ali-Asgari A., Malekzadeh R., Massarrat S.* Furazolidone-based, metronidazole-based, or a combination regimen for eradication of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *Arch Iran Med* 2007; 10 (2): 161—167.
61. *Galan M.V., Kishan A.A., Silverman A.L.* Oral broccoli sprouts for the treatment of Helicobacter pylori infection: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1088—1090.
62. *Di Mario F., Aragona G., Dal Bo N., Cavallaro L., Marcon V., Olivieri P., Benedetti E., Orzès N., Marin R., Tafner G., Chilovi F., De Bastiani R., Fedrizzi F., Franceschi M., Salvat M.H., Monica F., Piazzzi L., Valiante F., Vecchiati U., Cavestro G.M., Comparato G., Iori V., Maino M., Leandro G., Pilotto A., Rugge M., Franzè A.;* Gastrointestinal Study Unit (GISU). Bovine lactoferrin for Helicobacter pylori eradication: an open, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1235—1240.
63. *Zou J., Dong J., Yu X.* Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 14: 97—107.
64. *Sachdeva A., Nagpal J.* Efficacy of bovine lactoferrin in Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 720—730.
65. *Zullo A., De Francesco V., Scaccianoce G., Hassan C., Panarese A., Piglionica D., Panella C., Morini S., Ierardi E.* Quadruple therapy with lactoferrin for Helicobacter pylori eradication: a randomized, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2005; 37 (7): 496—500.
66. *Nista E.C., Candelli M., Cremonini F., Cazzato I.A., Zocco M.A., Franceschi F., Cammarota G., Gasbarrini G., Gasbarrini A.* Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (10): 1181—1188.
67. *Linsalata M., Russo F., Berloco P., Caruso M.L., Matteo G.D., Cifone M.G., Simone C.D., Ierardi E., Di Leo A.* The influence of Lactobacillus brevis on ornithine decarboxylase activity and polyamine proteins in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 2004; 9 (2): 165—172.
68. *Cremonini F., Di Caro S., Covino M., Armuzzi A., Gabrielli M., Santarelli L., Nista E.C., Cammarota G., Gasbarrini G., Gasbarrini A.* Effect of different probiotic preparations on anti-Helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (11): 2744—2749.
69. *Suzuki H., Nomura S., Masaoka T., Goshima H., Kamata N., Kodama Y., Ishii H., Kitajima M., Nomoto K., Hibi T.* Effect of dietary anti-Helicobacter pylori-urease immunoglobulin Y on Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 1): 185—192.
70. *Cats A., Kuipers E.J., Bosschaert M.A., Pot R.G., Vandenbroucke-Grauls C.M., Kusters J.G.* Effect of frequent consumption of a Lactobacillus casei-containing milk drink in Helicobacter pylori-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (3): 429—435.
71. *Ushiyama A., Tanaka K., Aiba Y., Shiba T., Takagi A., Mine T., Koga Y.* Lactobacillus gasseri OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18 (18): 986—991.
72. *Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A.* Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (9): 1069—1079.
73. *Фарбер А.В., Никонов Е.Л.* Стандарты лечебно-диагностической помощи при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Кремлевская медицина* 2009; 2: 42—49.
74. *Delgado J., Bujanda L., Gisbert P.* Effectiveness of a 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. *Gastroenterology* 2007; 132: A—112.

Билиарный сладж: алгоритмы диагностики, схемы терапии

Д.м.н., проф. Т.Е. ПОЛУНИНА

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

Biliary sludge: diagnostic algorithm and therapeutic regimen

T.E. POLUNINA

State budgetary educational institution of higher professional education «A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University», Russian Health Ministry

Представлена частота выявления билиарного сладжа у пациентов с разной патологией желудочно-кишечного тракта. Рассматриваются классификации билиарного сладжа и лабораторно-инструментальные методы исследования у пациентов с патологией желчевыводящих путей. Особое внимание уделено функциональным расстройствам билиарного тракта, которые приводят к формированию билиарного сладжа. Представлены алгоритмы диагностики дисфункций билиарного тракта, направленные на выбор рациональной последовательности действий врача при постановке диагноза с учетом результатов лабораторных и инструментальных методов обследования больных с билиарным сладжем. В зависимости от особенностей клинического течения билиарного сладжа предложена тактика ведения больных. Наиболее оптимальной схемой лечения билиарного сладжа в виде взвеси гиперэхогенных частиц является сочетание препаратов Резалют Про и мебеверина.

Ключевые слова: билиарный тракт, желчный пузырь, сфинктер Одди, желчь, желчные протоки, дисфункции билиарного тракта, алгоритм.

The author reports the high frequency of detection of biliary sludge in the patients presenting with various forms of gastrointestinal pathology. Their classification is considered in conjunction with the laboratory and instrumental methods for the study of the diseases of bile passages responsible for the formation of biliary sludge. The algorithms for diagnostics of bile duct dysfunction are described with special reference to the choice of the rational sequence of the physician's actions for the establishment of correct diagnosis. The strategy for the patient management is proposed taking into account peculiar features of the clinical course of biliary sludge. It is concluded that the combination of Resalut Pro with Mebeverine constitutes the optimal modality for the treatment of biliary sludge in the form of hyperechogenic particles in the gallbladder lumen.

Key words: biliary tract, gallbladder, sphincter of Oddi, bile, bile passages, biliary tract dysfunction, algorithm.

В связи с внедрением в клиническую практику ультразвуковых методов визуализации появилась новая нозологическая форма заболеваний гепатобилиарного тракта — билиарный сладж (БС). БС (от латинского «biliaris» — желчный и английского «sludge» — грязь, тина, ледяная каша, ил, взвесь) — это скопление кристаллов холестерина, пигментных кристаллов и солей кальция в одном образовании, возникающее в желчевыводящих путях (ЖВП) и желчном пузыре (ЖП; **рис. 1**). БС возникает, если имеется застой желчи, который создает условия для его образования.

Анализ результатов многочисленных исследований показывает, что частота выявления БС в разных популяциях варьирует в широких пределах и составляет [2, 3]:

- в общей популяции среди лиц, не страдающих желчнокаменной болезнью (ЖКБ) — 1,7—4,0%;
- среди лиц, предъявляющих жалобы со стороны органов пищеварения, — 7—8%;
- среди лиц, предъявляющих жалобы, характерные для диспепсии билиарного типа, — 24,4—55,0%.

Наиболее часто БС выявляется у лиц с билиарной патологией.

Во врачебной среде взгляды на клиническое значение БС неоднозначны. Существуют две точки зрения на прогноз БС. С одной стороны, представляется, что это транзитное состояние, не требующее лечения, с другой, — что это начальная стадия ЖКБ, характеризующаяся повышением литогенности желчи и снижением сократительной способности ЖП.

Существует несколько классификаций этого заболевания, основанных на этиологии, сонографической картине и химическом составе сладжа.

Классификация Sporea Loan с учетом генеза БС [4]:

1. Первичный БС (не выявлено ни одно из указанных ниже состояний).
2. Вторичный БС:
 - после ударно-волновой литотрипсии по поводу желчных конкрементов;
 - при ЖКБ;

e-mail: poluntan@mail.ru



Рис. 1. Билиарный сладж.

а — ультразвуковое исследование сладжа при микролитиазе, б — кристаллы в желчи, в — общий вид [1].

- при беременности;
- при циррозе печени;
- при механической желтухе;
- при водянке ЖП;
- при длительном парентеральном питании;
- при сахарном диабете (неалкогольной жировой болезни печени);
- при серповидно-клеточной анемии;
- после приема цефтриаксона.

Классификация БС [5]:

1. Микролитиаз (мелкие, до 4—5 мм, гиперэхогенные включения без акустической тени, выявляемые при перемене положения тела больного).

2. Сгустки замазкообразной желчи.
3. Сочетание микролитиаза с густой желчью.

Состав БС:

1. Кристаллы холестерина в композиции с муцином.
2. Преобладание в составе солей кальция.
3. Преобладание билирубинсодержащих пигментов.

Ряд авторов предлагают другой вариант рабочей классификации [6]:

1) по УЗИ-форме БС:

- эховзвесь — начальные проявления сладжа;
- билиарные сладж-сгустки;
- особые формы (микрохолелитиаз, холестериновые полипы желчного пузыря, замазкообразная желчь при «отключенном» ЖП).

2. По состоянию сократительной функции ЖП, оцененной при динамической скинтиграфии (с сохраненной сократительной функцией, со сниженной сократительной функцией, отключенный ЖП).

3. По сочетанию с холелитиазом (без конкрементов в ЖП, с конкрементами в ЖП).

В формировании БС выделяют несколько этапов [7]:

- перенасыщение желчи холестерином (ХС);
- нарушение динамического равновесия между про- и антинуклеирующими факторами;
- нуклеация и преципитация кристаллов ХС;

— агрегация кристаллов в микролиты и их дальнейший рост.

Ранняя диагностика и лечение патологии БС имеет большое клиническое значение из-за возможности трансформации БС в хронический холецистит и ЖКБ.

Лабораторные исследования:

— клинический анализ крови: лейкоцитоз свидетельствует о присоединении к функциональным расстройствам воспалительного процесса, его выраженность коррелирует со степенью тяжести осложнений БС (холецистита, ЖКБ) и влияет на исход;

— общий анализ мочи;

— копрограмма (при холепатиях в копрограмме выявляются капельки нейтрального жира и умеренное количество жирных кислот, каловые массы имеют блестящий цвет, имеется тенденция к запорам);

— билирубин и его фракции;

— холестерин;

— аланинаминотрансфераза (АЛТ);

— аспартатаминотрансфераза (АСТ);

— щелочная фосфатаза (ЩФ; при обострении холецистита умеренное повышение ЩФ, билирубина, повышение АЛТ);

— гамма-глутамилтранспептидаза;

— общий белок и белковые фракции;

— амилаза сыворотки крови;

— определение холестеринового индекса (соотношение между содержанием в желчи желчных кислот и холестерина).

Инструментальное обследование:

— ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, ЖП, поджелудочной железы;

— фракционное хроматическое дуоденальное зондирование с микроскопическим и биохимическим исследованием желчи;

— пероральная и внутривенная холецистография;

— скинтиграфия ЖП и ЖВП;

— чрескожная чреспеченочная холангиография с помощью иглы Хиба (под контролем УЗИ игла пунктирует желчный проток и затем вводится водорастворимый контраст);

— эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с манометрией сфинктера Одди (СО; позволяет выявить холедохолитиаз, стриктуры СО, первичный склерозирующий холангит);

— компьютерная томография (для диагностики опухолей ЖП, метастазов).

Функциональные расстройства билиарного тракта, которые приводят к формированию БС:

- первичные дискинезии, обуславливающие нарушение оттока желчи и/или панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий;

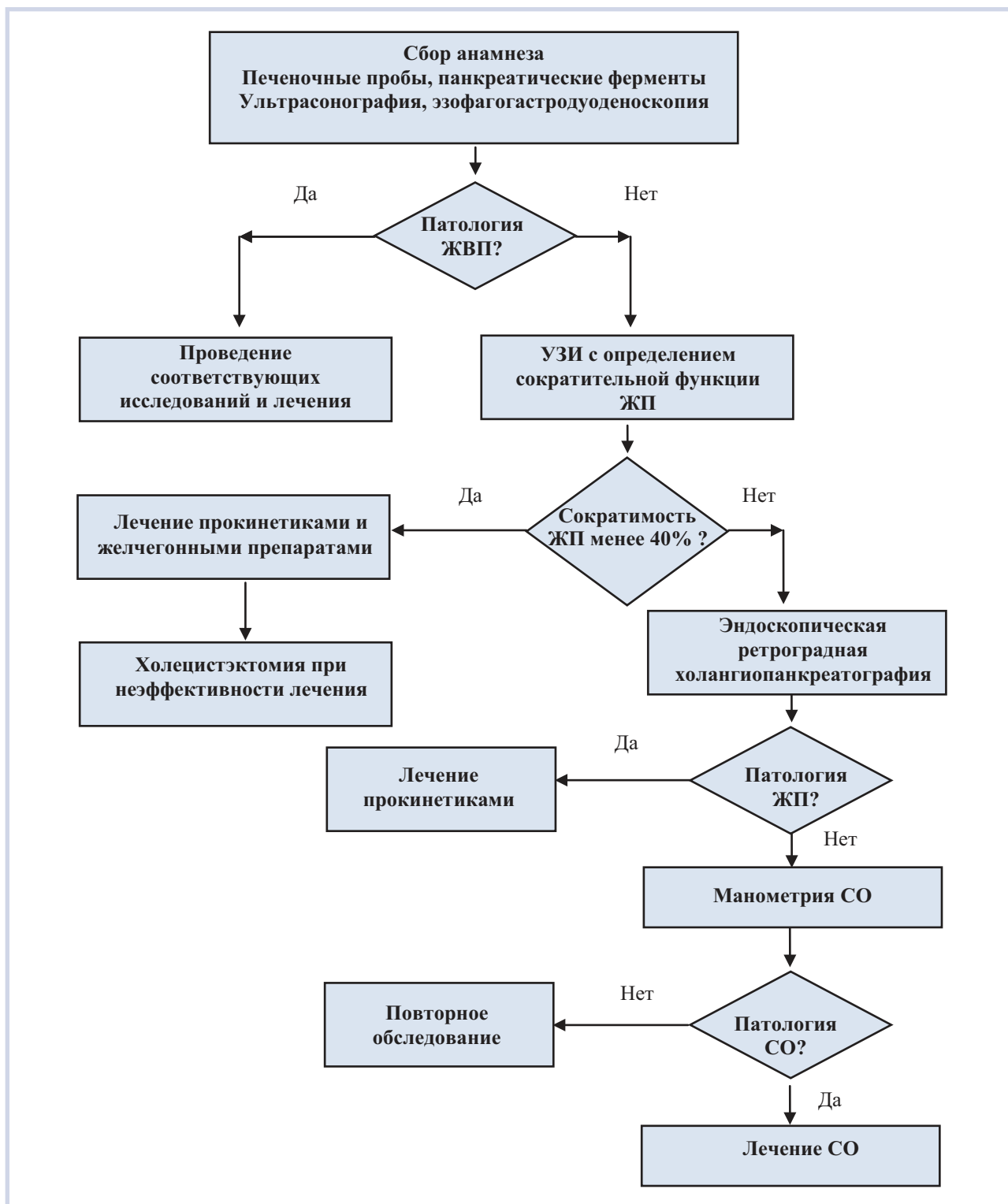


Рис. 2. Алгоритм диагностики дисфункции ЖП.

- дисфункция ЖП;
- дисфункция СО.

Вторичные дискинезии билиарного тракта, сочетающиеся с органическими изменениями желчного пузыря и СО.

Алгоритм диагностики больного при дисфункции ЖП представлен на рис. 2. Алгоритм представля-

ет собой целенаправленные действия врача по выявлению патологии ЖП и назначению соответствующего лечения или дополнительных обследований.

Дисфункция СО

Гладкие круговые мышцы, окружающие окончания общего желчного протока (сфинктер холедо-



Рис. 3. Анатомия СО (адаптировано из [1]).

ха) и главного протока поджелудочной железы (сфинктер поджелудочной железы), и предохраняющие их на уровне Фатерова соска, называются СО (рис. 3).

Дисфункция СО характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера и может иметь как органическую (структурную), так и функциональную природу (нарушение двигательной активности, тонуса сфинктера холедоха и/или панкреатического протока). Клинически дисфункция СО проявляется нарушением оттока желчи и панкреатического сока.

Стеноз СО является аномалией с частичным или полным сужением СО вследствие хронического воспаления и фиброза (рис. 4). Основными условия-

ми развития стеноза являются холедохолитиаз, панкреатит, травматические хирургические вмешательства брюшной полости, неспецифические воспалительные заболевания кишечника и редко юкстаапиллярный дивертикул двенадцатиперстной кишки.

Дисфункция СО может привести к желчным коликам. До $\frac{1}{3}$ больных с необъяснимой желчной коликой, особенно после холецистэктомии, с неизменными внепеченочными билиарными протоками и протоками поджелудочной железы, имеют манометрические доказанные дисфункции СО. Этот тип дисфункции вызван реакцией холецистокинина, приводящей к повышению базального давления или увеличению амплитуды и частоты схваток.

В основе гипертонии СО чаще всего лежат психогенные воздействия (стрессы, эмоциональные перенапряжения), реализуемые через повышение тонуса блуждающего нерва.

Алгоритм диагностики дисфункции СО представлен на рис. 5.

Клинические проявления дисфункции СО:

- эпизоды выраженной устойчивой боли, локализованной в эпигастрии и правом верхнем квадранте живота;
- болевые эпизоды, длящиеся более 20 мин, чередующиеся с безболевым интервалом;
- повторяющиеся приступы в течение 3 мес и более;
- устойчивость болевого синдрома, нарушающего трудовую деятельность;

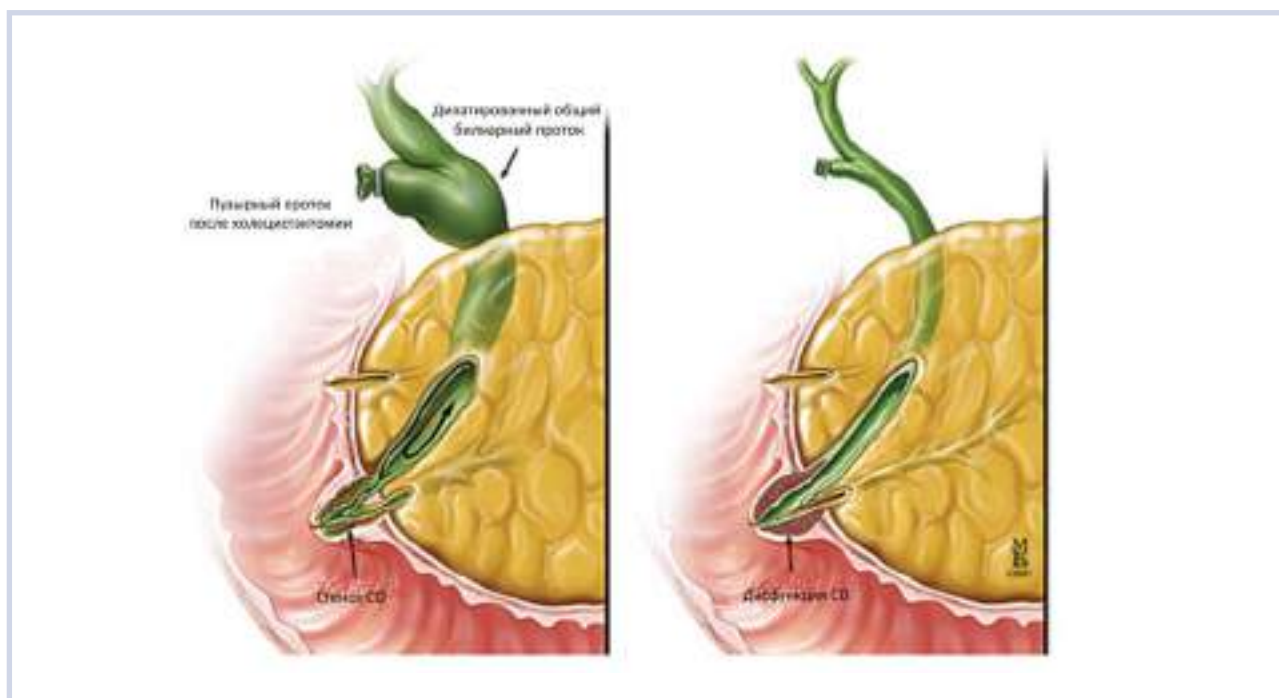


Рис. 4. Стеноз и дисфункция СО после холецистэктомии (адаптировано из [1]).

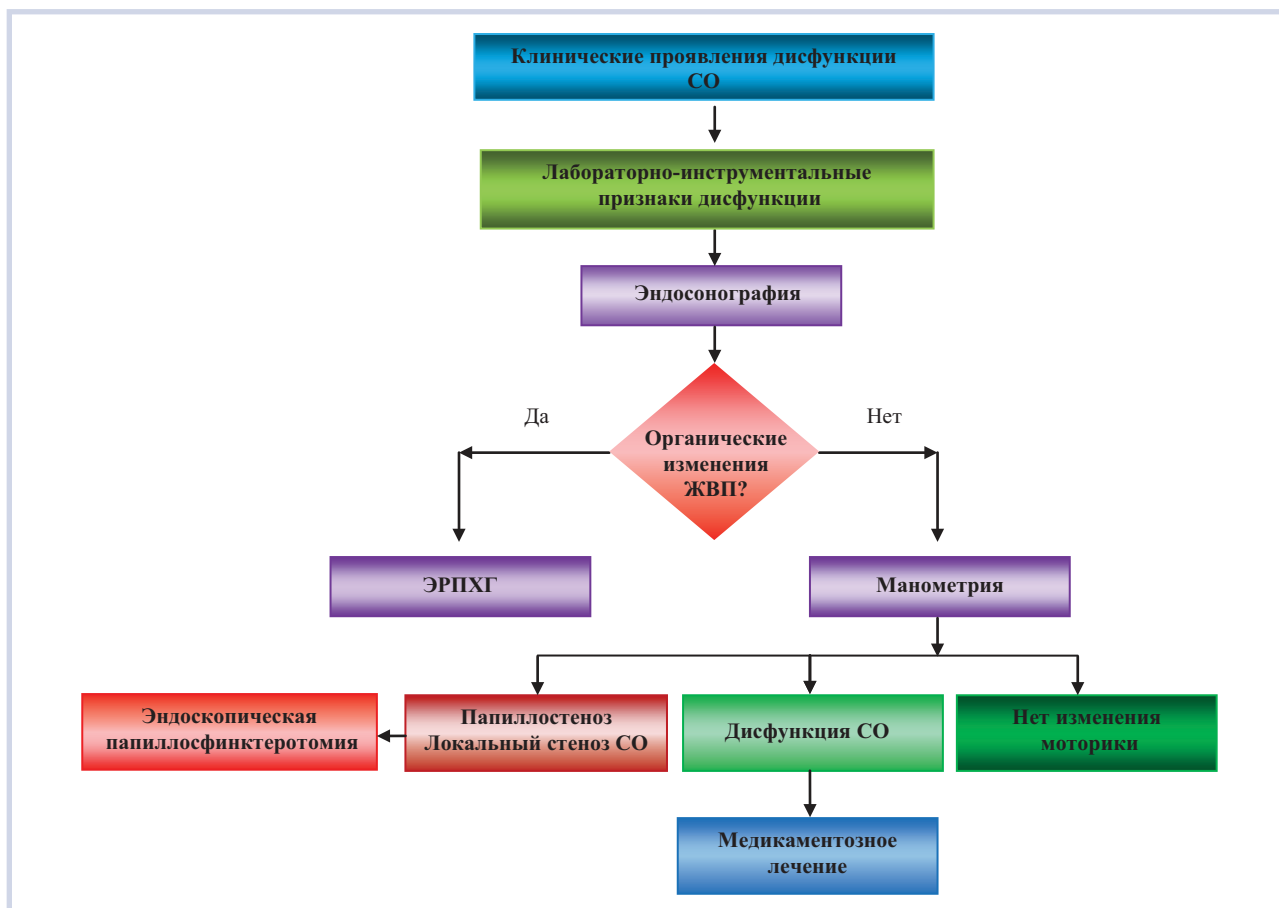


Рис. 5. Алгоритм диагностики дисфункции СО.

— возможное сочетание боли со следующими признаками: начало после приема пищи, появление в ночные часы, присутствие тошноты и/или рвоты;

— отсутствие данных о структурных изменениях органов.

С учетом различий в клинической картине пациентов с дисфункцией СО классифицируют на три категории:

— при изолированной дисфункции сфинктера холедоха развиваются билиарные боли. Боль локализуется в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину или правую лопатку;

— при преимущественном вовлечении в процесс сфинктера панкреатического протока — панкреатические. Боль локализуется в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшающаяся при наклоне вперед;

— при патологии общего сфинктера — сочетанные билиарно-панкреатические боли. Боль опоясывающая.

Лабораторно-инструментальные признаки дисфункции СО:

— изменение уровня печеночных и/или панкреатических ферментов (2-кратное превышение

нормального уровня АСТ и/или ЩФ по крайней мере при 2-кратных исследованиях);

— замедление выведения контрастного вещества из холедоха при ЭРХПГ (более 45 мин);

— расширение холедоха (более 12 мм) или главного панкреатического протока.

В настоящее время наиболее достоверным методом изучения функции СО является эндоскопическая манометрия. При этом возможно раздельное канюлирование холедоха и Вирсунгова протока с проведением манометрии их сфинктеров, что позволяет выделить преимущественно билиарный или панкреатический тип расстройств, а также установить этиологию рецидивирующих панкреатитов у больных, перенесших холецистэктомию и папиллостомию. Признаками дисфункции СО являются повышение базального давления в просвете сфинктеров (более 30—40 мм рт.ст.), амплитуды и частоты фазовых сокращений (тахиддия), увеличение частоты ретроградных сокращений.

Следует учитывать, что длительно существующие функциональные расстройства в желчевыводящей системе могут приводить к гипокинезии ЖП с застоем желчи, нарушению ее коллоидной стабильности, образованию БС и формированию желчных

камней. Кроме того, застой желчи на фоне дисфункции СО ЖП может способствовать присоединению инфекции, т.е. способствует возникновению холецистита. Следующим важным моментом является предрасположенность к синдрому холестаза. Так, длительно существующий спазм СО может приводить к проявлениям холестаза, вторичному поражению печени (холестатический гепатит, вторичный билиарный цирроз).

Повышение литогенности желчи чаще всего обусловлено нарушением соотношения холестерина, желчных кислот и фосфолипидов. При наличии избытка холестерина желчь не может поддерживаться в солюбилизированном состоянии, а значит, осаждается в виде кристаллов моногидрата холестерина, создавая основу для формирования БС. При сохраненной сократительной активности ЖП, агломерировавшие частицы эвакуируются в двенадцатиперстную кишку через СО (см. рис. 3). Таким образом, персистенция БС возможна лишь в условиях билиарной дисфункции по гипокинетическому типу [8].

Лечение БС

Показанием к проведению курсов консервативной терапии при БС, даже не сопровождающемся клиническими проявлениями, является стойкое его выявление по данным УЗИ на протяжении 3 мес [2].

В зависимости от особенностей клинического течения БС определяется и тактика ведения больных [9]:

- I — не требующие лечения, так как устранение этиологического фактора приводит к регрессу БС;
- II — нуждающиеся в терапевтическом лечении, так как без соответствующего лечения БС трансформируется в желчные камни с вовлечением в патологический процесс других органов и систем;

— III — нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны осложнения, требующие неотложного хирургического вмешательства, с высоким риском гнойных осложнений и летальности.

Однако выбор тактики ведения и лечения при БС должен исходить не только из особенностей клинического течения, но и диагностированных с помощью УЗИ вариантов БС. При БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц (микролитах) хирургическое вмешательство нецелесообразно. Исключение могут составлять случаи, когда вследствие длительной персистенции БС формируются структура терминального отдела общего желчного протока или стенозирующий папиллит, затрудняющие отток желчи. Сгустки замазкообразной желчи могут вызывать закупорку желчных протоков в наиболее узких местах. Таковыми являются пузырьный проток и дистальные отделы общего желчного протока.

Для получения максимального клинического эффекта патогенетическая терапия при БС должна оказывать влияние на следующие основные звенья билиарного литогенеза [7]:

- сопровождаться уменьшением синтеза ХС в гепатоците;
- стимулировать синтез первичных желчных кислот;
- повышать экскрецию ХС с желчью;
- восстанавливать сократительную функцию ЖП;
- устранять гипертонус СО;
- уменьшать всасывание ХС в кишечнике;
- способствовать восстановлению кишечного транзита.

Для снижения литогенных свойств желчи за счет уменьшения синтеза холестерина в настоящее время имеется большое количество лекарственных средств, к числу которых можно отнести современ-

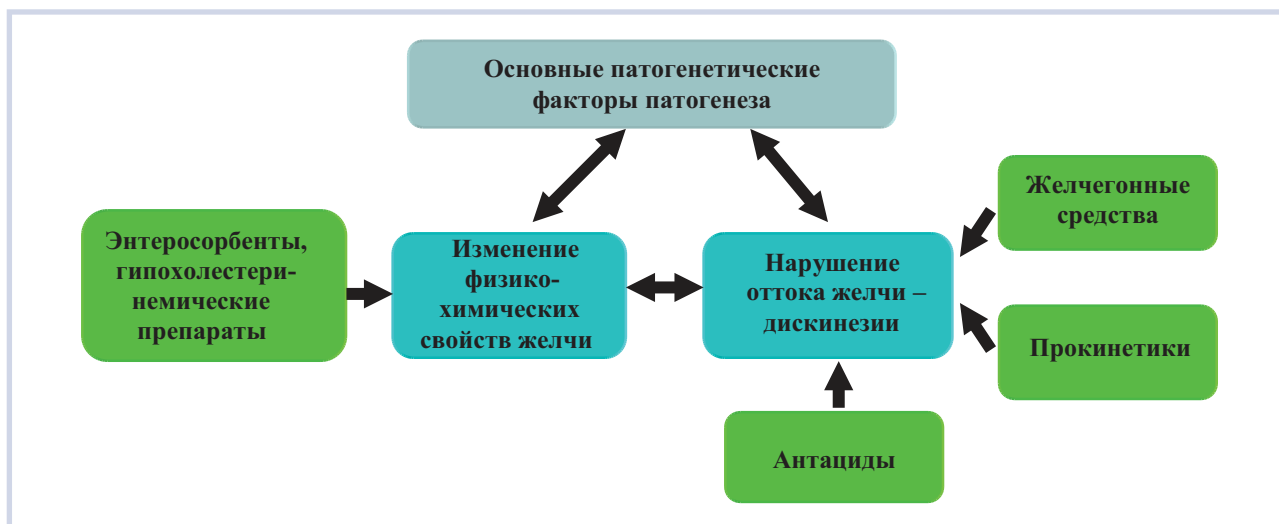


Рис. 6. Обобщенная схема лечения БС.

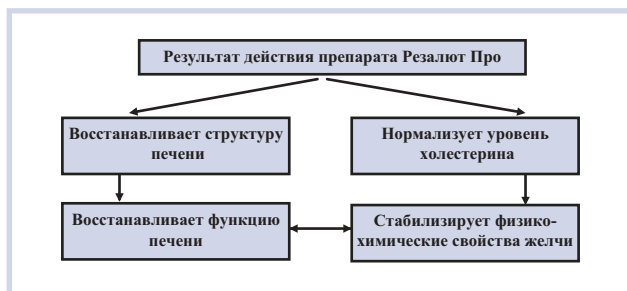


Рис. 7. Свойства препарата Резалют Про.

ный препарат Резалют Про. Одним из его свойств является способность уменьшать содержание холестерина в крови и, соответственно, снижать насыщенность холестерином желчи за счет подавления синтеза холестерина в печени [10, 11]. Клинический эффект терапии Резалют Про при БС обусловлен прежде всего снижением литогенности желчи, что в итоге предупреждает образование микролитов. Препарат Резалют Про назначают по 2 капсулы 3 раза в сутки. Курс лечения зависит от формы БС. Для элиминации БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно достаточно месячного курса лечения. При других формах БС лечение более длительное, но, как правило, не превышающее 3 мес.

ЛИТЕРАТУРА

- Gallstone Disease; Sphincter of Oddi Dysfunction. <http://www.hopkins-gi.org>.
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. РМЖ. Болезни органов пищеварения 2010; 28: 1707–1713.
- Jünger C., Kullak-Ublick G.A., Jünger D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20 (6): 1053–1062.
- Sporea Loan. О частоте выявления «желчного сладжа» с помощью УЗИ. SonoAce International 1999; 5: 34–39.
- Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа. Cons Med 2005; 7: 134–137.
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. Леч врач 2007; 6: 24–28.
- Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение. Гастроэнтерология 2012; 2: 18–21.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2007; 4.
- Чубенко С.С. Микрохолелитиаз. Doctor 2004; 3: 23–24.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. Гастроэнтерология 2010; 8: 72–76.
- Балакина И.В. Изучение эффективности препарата Резалют в лечении неалкогольного стеатогепатита, сопровождающегося дислипидемией. Поликлиника 2012; 1: 118–119.

Для улучшения оттока желчи традиционно применяют желчегонные препараты, в частности урсодиоксихолевую кислоту.

Для устранения дискинезии желчных путей, спастических болей, улучшения оттока желчи назначают симптоматическую терапию мебеверином.

При наличии рефлюкса желчи в желудок рекомендуются антацидные препараты.

Обобщенная схема терапии БС представлена на рис. 6.

Препарат Резалют Про стабилизирует физико-химические свойства желчи [10], нормализует липидный обмен, снижая уровень холестерина путем повышения образования его эфиров и линолевой кислоты рис. 7.

В настоящее время продолжаются пострегистрационные исследования по оценке эффективности Резалют Про у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем для получения доказательной базы по его действию на липидный профиль.

Таким образом, наиболее оптимальной схемой лечения БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц является сочетание препаратов Резалют Про и мебеверина. Примененная схема лечения позволяет устранить явления дисхолии и нарушения моторики билиарного тракта, уменьшает сроки лечения.

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

2. В редакцию необходимо присылать электронную версию статьи на диске или по электронной почте gastro@mediasphera.ru

3. Вначале указываются инициалы и фамилии авторов, затем ученая степень, звание и должность, название статьи, учреждения, из которого она вышла. Указание официального названия организации и ведомства, на базе которых выполнена работа, приводится на русском и английском языках.

4. Статью должны подписать все авторы. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), электронный адрес и телефон. Если авторы статьи из разных организаций, то контактная информация (e-mail) должна быть о каждой организации. Плата за публикацию статей не взимается.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице), число рисунков — не более 5—6. Текст статьи набирается в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12.

6. К статье необходимо приложить резюме размером от 100 до 200 слов, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материал и методы, результаты, заключение. В конце резюме нужно написать 3—5 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи (до 5 слов).

7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторений.

8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

11. В статьях для характеристики собственного клинического материала следует использовать только международную классификацию СЕАР.

12. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки — точно соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер.

13. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть безусловно необходимым.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер

рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Для получения цветного изображения необходимо присылать также электронную версию иллюстраций.

14. Подписи к рисункам даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка.

В подписях приводится объяснение значения всех кри-вых, букв, цифр и других условных обозначений.

15. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, **по мере цитирования**, не в алфавитном порядке.

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, номер и страницы от — до. Для учета в базе SCOPUS всех авторов публикации, в списке литературы необходимо приводить фамилии **всех авторов статьи**.

В списке литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы.

Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, при этом необходимо указать их в списке литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

16. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

17. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

19. Порядок рецензирования авторских материалов следующий:

Все статьи, поступающие для публикации в журнале, подвергаются рецензированию.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлекцией после получения рецензий и ответов автора.

В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

Редколлегия журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2), van Roooyen S., Black N., Godlee F. J Clin Epidemiol 1999; 52: 625—629.

Статьи присылать по адресу: 127238 Москва, а/я 54, изд-во «Медиа Сфера», редакция журнала «Доказательная гастроэнтерология».

E-mail: gastro@mediasphera.ru

Редакция