

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  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

**Адрес для корреспонденции:**

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера  
Отдел рекламы:  
Тел.: (495) 482-0604  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки:  
Тел.: (495) 482-5336  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

**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 XXXX  
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

# ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 3

2.2014

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор Е.Л. Никонов, д.м.н., проф.  
Отв. секретарь К.В. Пюрвеева, к.м.н.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.Г. Автандилов, д.м.н., проф.  
А.А. Будзинский, д.м.н., проф.  
С.А. Булгаков, д.м.н., проф.  
В.В. Власов, д.м.н., проф.  
Е.С. Вьючнова, к.м.н., доц.  
Н.И. Громова, д.м.н.  
К.Г. Гуревич, д.м.н., проф.  
И.А. Егорова, к.м.н.  
И.О. Иваников, д.м.н., проф.  
Т. Ито, проф. (Япония)  
С.В. Кашин, к.м.н., доц.  
Л.В. Кудрявцева, д.м.н., проф.  
М.А. Ливзан, д.м.н., проф.  
И.В. Маев, д.м.н., проф., член-корр. РАМН  
И.А. Морозов, д.м.н., проф.  
А.М. Нечипай, д.м.н., проф.  
М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.  
А. Репичи, проф. (Италия)  
Л.М. Рошаль, д.м.н., проф.  
В.Г. Румянцев, д.м.н., проф.  
А.В. Фарбер, к.м.н.  
А.В. Чжао, д.м.н., проф.  
А.П. Эттингер, д.м.н., проф.  
Н.Д. Юшук, д.м.н., проф., акад. РАН  
Э.П. Яковенко, д.м.н., проф.

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

*Никонов Е.Л., Вьючнова Е.С., Дорофеева А.Н., Кашин С.В., Куваев Р.О.*

Общая переменная иммунологическая недостаточность в гастроэнтерологической практике: клиника, диагностика и лечение

*Никонов Е.Л., Кручинина М.А., Пюрвеева К.В., Вьючнова Е.С.*  
Взаимосвязь синдрома раздраженной кишки и синдрома избыточного бактериального роста: клинические проявления, диагностические и лечебные подходы

*Князев О.В., Чурикова А.А.*  
Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника

*Дудина К.Р., Знойко О.О., Царук К.А., Шутько С.А., Огарев В.В., Бокова Н.О., Скрупский К.С., Ющук Н.Д.*  
Переменность клинико-лабораторных и инструментальных результатов обследования у больных циррозом печени различной этиологии

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Кузин А.В., Румянцев В.Г.*  
Артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника

*Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д.*  
Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения

## В ПОМОЩЬ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГУ

*Фарбер А.В., Никонов Е.Л.*  
Лечебно-диагностический алгоритм и план ведения больных при аутоиммунном гепатите с позиций доказательной медицины

*Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Шептак Н.Н.*  
Синдром раздраженного кишечника: коморбидное сомато-психическое заболевание

## НЕКРОЛОГ

Евель Савельевич Башчинский

Правила для авторов

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

3 *Nikonov E.L., Vyuchnova E.S., Dorofeeva A.N., Kashin S.V., Kuvayev R.O.*

General variable immune deficiency in gastroenterological practice: clinical features, diagnostics, and treatment

11 *Nikonov E.L., Kruchinina M.A., Pyurveeva K.V., Vyuchnova E.S.*  
The relationship between irritated bowel syndrome and excessive bacterial growth syndrome: clinical manifestations, diagnostic and therapeutic modalities

17 *Knyazev O.V., Churikova A.A.*  
Anti-cytokine therapy and the quality of life in the patients presenting with inflammatory intestinal disorders

24 *Dudina K.R., Znoiko O.O., Tsaruk K.A., Shut'ko S.A., Ogarev V.V., Bokova N.O., Skrupsky K.S., Yushchuk N.D.*  
Variability of clinical, laboratory, and instrumental results of the examination of the patients presenting with liver cirrhosis of different etiology

## SCIENTIFIC REVIEWS

32 *Kuzin A.V., Romyantsev V.G.*  
Arthritis associated with the inflammatory intestinal diseases

36 *Osipenko M.F., Kazakova E.A., Bikbulatova E.A., Shakalite Yu.D.*  
The relationship between obesity and upper digestive tract diseases

## GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

39 *Farber A.V., Nikonov E.L.*  
The therapeutic and diagnostic algorithm and the plan for the management of the patients presenting with autoimmune hepatitis from the standpoint of evidence-based medicine

56 *Makhov V.M., Romasenko L.V., Turko T.V., Sheptak N.N.*  
Irritated bowel syndrome is a co-morbid somatopsychic condition

## OBITUARY

62 Bashchinsky E.S.

63 Instructions to authors

## Общая переменная иммунологическая недостаточность в гастроэнтерологической практике: клиника, диагностика и лечение

Проф., д.м.н. Е.А. НИКОНОВ<sup>1</sup>, к.м.н., доц. Е.С. ВЬЮЧНОВА<sup>1, 2\*</sup>, А.Н. ДОРОФЕЕВА<sup>1</sup>, к.м.н., доц. С.В. КАШИН<sup>3</sup>, Р.О. КУВАЕВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; <sup>3</sup>ГБУЗ «Ярославская областная клиническая онкологическая больница»

### General variable immune deficiency in gastroenterological practice: clinical features, diagnostics, and treatment

E.L. NIKONOV<sup>1</sup>, E.S. V'YUCHNOVA<sup>1, 2\*</sup>, A.N. DOROFEEVA<sup>1</sup>, S.V. KASHIN<sup>3</sup>, R.O. KUYAEV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Facility «Polyclinic No 1», General Management Department of Presidential Administration, Moscow; <sup>2</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University», Russian Ministry of Health; <sup>3</sup>State Budgetary Medical Facility «Yaroslavl Regional Clinical Oncological Hospital»

Статья посвящена относительно редко встречающейся мультидисциплинарной нозологии: общей переменной иммунологической недостаточности (ОВИН), имеющей многообразные клинические формы. Дано определение ОВИН, рассмотрены этиология, клиника, диагностика, лечение, прогноз, а также приведен клинический случай ОВИН у пациентки, наблюдаемой в Поликлинике №1 Управления делами Президента.

*Ключевые слова:* общая переменная иммунологическая недостаточность, первичный иммунодефицит, узелковая лимфоидная гиперплазия кишечника.

This article deals with a relatively rare multidisciplinary nosological form known as general variable immune deficiency (GVID) that manifests itself in a variety of clinical conditions. The authors propose the definition of this pathology, describe its clinical features, the methods for its diagnostics and treatment with special reference to prognosis. A case report of GVID is presented exemplified by a female patient admitted for the treatment to Polyclinic No 1 of the General Management Department of Presidential Administration.

*Key words:* general variable immune deficiency, primary immune deficiency, nodular lymphoid intestinal hyperplasia.

#### Клинический пример

Пациентка К., 27 лет, обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на обильный кашицеобразный стул, 3—4 раза в день, чаще после еды; болей в животе не отмечала.

Из анамнеза заболевания стало известно, что в детстве после погрешностей в питании периодически развивалась диарея. С 2008 г. после родов стала отмечать непереносимость рыбы и жирных продуктов в виде послабления стула, тошноты, рвоты. В 2010 г. при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен гиперпластический гастрит, полиповидный дуоденит, при биопсии — хронический очаговый активный эрозивный дуоденит с фолликулярной гиперплазией. В 2011 г. стационарно обследовалась в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии, где, с учетом данных ЭГДС (полиповидные образования, выстилающие всю слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки), была проведена дифференциальная диагности-

ка с лимфомой тонкой кишки. Консультирована онкологами Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, Российского онкологического научного центра им. Блохина, Клинической онкологической больницы Ярославля — морфологических данных за лимфому получено не было, и это заболевание было исключено. В 2011 г. в Институте иммунологии был поставлен диагноз первичного иммунодефицита (ПИД): общая переменная иммунологическая недостаточность (ОВИН), и назначена заместительная терапия иммуноглобулином G, топические стероиды курсами 2 раза в год, месалазин. На фоне проводимого лечения состояние пациентки было стабильным. В 2012 г. по поводу хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, проведена эрадикационная терапия.

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

Из анамнеза жизни известно, что при рождении перенесла пневмонию, в детстве часто болела, росла и развивалась соответственно возрасту; сопутствующие хронические заболевания — хронический бронхит, отит, синусит; аллергологический анамнез — с детства atopический дерматит (провоцируют обострение некоторые пищевые продукты). Семейный анамнез — у матери бронхиальная астма, хронический синусит, у отца — аутоиммунный тиреоидит.

**Объективный статус:** рост 158 см, вес 54 кг, индекс массы тела 21,6. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, обычной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Язык чистый, рисунок языка сохранен, сосочки выражены, отпечатков зубов по краю языка нет. Живот правильной формы, симметричен, участвует в акте дыхания, видимой перистальтики нет, в объеме не увеличен. Перкуторно над всей поверхностью живота отмечается выраженный тимпанический звук. При поверхностной пальпации живота сопротивляемость мышц передней брюшной стенки не определяется, болезненности нет, чувствительность при пальпации симметрична, симптомов раздражения брюшины нет, расхождение прямых мышц живота, грыжевые выпячивания не определяются. Живот доступен глубокой пальпации. Пальпируются петли сигмовидной, ободочной кишок в виде плотного, пассивно подвижного, гладкого цилиндра. Печень не пальпируется. Перкуторно размеры печени не увеличены. Селезенка не пальпируется.

*Результаты инструментальных и лабораторных методов исследования*

Клинический анализ крови: гемоглобин 123 г/л, эритроциты 4,05 млн/л, тромбоциты 158 тыс/л, лейкоциты 4,0 тыс/л, п/я 3,0%, с/я 64,0%, эозинофилы 1,0%, базофилы 1,0%, лимфоциты 26,0%, моноциты 5,0%, скорость оседания эритроцитов 9 мм/час.

Биохимическое исследование сыворотки крови: общий белок 64 г/л, мочевины 4,2 ммоль/л, креатинин 54 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза 31 Ед/л, аланинаминотрансфераза 43 Ед/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, железо 21,96 мкмоль/л.

По данным иммунного статуса: IgM 0,5 г/л (норма 0,5—3,0 г/л), IgG 5,0 г/л (норма 6,5—16 г/л), IgA 0,6 г/л (норма 0,4—3,5 г/л).

Антитела к тканевой транскляминазе, глиадину, антинуклеарному фактору отрицательны. Тест на лактазную недостаточность отрицателен.

Полимеразная цепная реакция на *Helicobacter pylori* (в кале) положительная.

**Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы.** Осмотр печени: переднезадний размер правой доли печени 12,0 см. Переднезадний размер левой доли печени 5,0 см. Контуры ровные. Эхогенность паренхимы умеренно диффузно повы-

шена. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Диаметр основного ствола воротной вены 1,1 см. Осмотр желчного пузыря: желчный пузырь нормально расположен, деформирован. Стенка пузыря неравномерно уплотнена. Толщина стенки 0,3 см. Камней в просвете нет. Осмотр поджелудочной железы: поджелудочная железа нормальных размеров. Контуры ровные, четкие. Эхогенность паренхимы умеренно повышена. Структура паренхимы диффузно неоднородная. Селезенка увеличена, 13×6 см, контуры ровные, структура паренхимы однородная, селезеночная вена не расширена, проходима при цветовом доплеровском картировании. Мезентериальные лимфатические узлы увеличены, овоидной формы, размерами от 1,0 до 1,5 см, контуры ровные, структура однородная, гипоэхогенная.

**ЭГДС.** Пищевод свободно проходим, стенки его эластичные, перистальтика равномерная, слизистая оболочка бледно-розовая, гладкая. Розетка кардии не смыкается. Z-линия неровная, расположена на уровне 35 см от резцов, слизистая оболочка в этой области очагово умеренно гиперемирована, в проекции 3 ч по правой полуокружности визуализируется единичный дефект слизистой, треугольной формы, размером до 0,3 см, покрытый светлым фибрином. Пищеводное отверстие диафрагмы расположено на уровне 39 см от резцов. При срыгивании отмечается пролабирование слизистой оболочки проксимального отдела желудка в просвет пищевода. При ретроградном осмотре из желудка его стенки не охватывают эндоскоп, под хиатальным сужением образуется колоколоподобная полость. Желудок обычной формы и размеров, стенки его эластичные, перистальтика прослеживается. В желудке натошак небольшое количество слизи с примесью пенистой желчи (произведено отмывание раствором эспумизана), складки выражены, продольно направлены, извиты, при инсuffляции воздуха расправляются. Слизистая оболочка диффузно умеренно гиперемирована, пастозная в теле желудка. Привратник округлой формы, эластичный. Луковица двенадцатиперстной кишки обычных размеров, не деформирована, слизистая ее отечна, обычной окраски, с множественными полиповидными образованиями 1-го и 2-го типов, размерами от 4 до 6—7 мм, слизистая над ними не изменена, обычной окраски; эти изменения продолжаются на вертикальный отдел двенадцатиперстной кишки вплоть до связки Трейца. Складки не утолщены. Выход из луковицы, область дуоденальных сосочков без особенностей. **Заключение:** эндоскопическая картина аксиальной скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, умеренно выраженного эрозивного эзофагита, диффузного умеренно выраженного поверхностного гастрита, дуоденогастрального рефлюкса, полипоза двенадцатиперстной кишки.

**Гистологическое исследование:**

— биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: хронический атрофический дуоденит высокой степени активности с геморрагическим компонентом, лимфофолликулярная гиперплазия слизистой с формированием лимфоэпителиальных комплексов;

— биоптатов слизистой оболочки подвздошной кишки: очаговая гиперплазия лимфоидной ткани на фоне хронического выраженного активного воспаления с участком эрозирования (рис. 1—5, табл. 1, 2).

**Колоноскопия:** слизистая оболочка дистальной части подвздошной кишки розовая, эластичная, также с наличием множественных нодулярных образований размером от 3 до 5 мм в диаметре (эндоскопическая картина лимфофолликулярной гиперплазии), однако выраженность изменений меньше по сравнению с таковой в двенадцатиперстной кишке.

Пациентка наблюдалась врачом иммунологом, гастроэнтерологом поликлиники, ей был установлен диагноз: общая переменная иммунологическая недостаточность. Неспецифический дуоденит, энтерит с крупноклеточной лимфоидной инфильтрацией на фоне основного заболевания. Хронический гастрит, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией в фазе затихающего обострения. Скользящая аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эрозивный рефлюкс-эзофагит. Дуоденогастральный рефлюкс. Спленомегалия. Лимфаденопатия внутрибрюшных лимфатических узлов.

Данный клинический пример демонстрирует характерную клиническую картину узелковой лимфоидной гиперплазии слизистой оболочки тонкой кишки при первичном иммунодефицитном состоянии ОВИН.

В настоящее время все более актуальной для практикующих врачей становится проблема иммунодефицитных состояний. Сообщения о пациентах с врожденным нарушением иммунного ответа, появившись впервые в середине прошлого века, тревожат умы исследователей-иммунологов по настоящее время. К 2007 г. верифицировано и включено в классификацию экспертами Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies — IUIS) более 150 различных форм ПИД, картировано более 120 генных дефектов, а общее количество мутаций, идентифицированных в неродственных семьях при данной патологии, насчитывают более 4500 [1]. Однако при описании клинической картины очень многих форм ПИД различные авторы нередко отмечают наличие у пациентов с одним и тем же синдромом существенных отличий симптоматики, характера течения заболевания, объема необходимой терапии, прогноза, отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом [1, 2]. Иммунодефициты делят на пер-

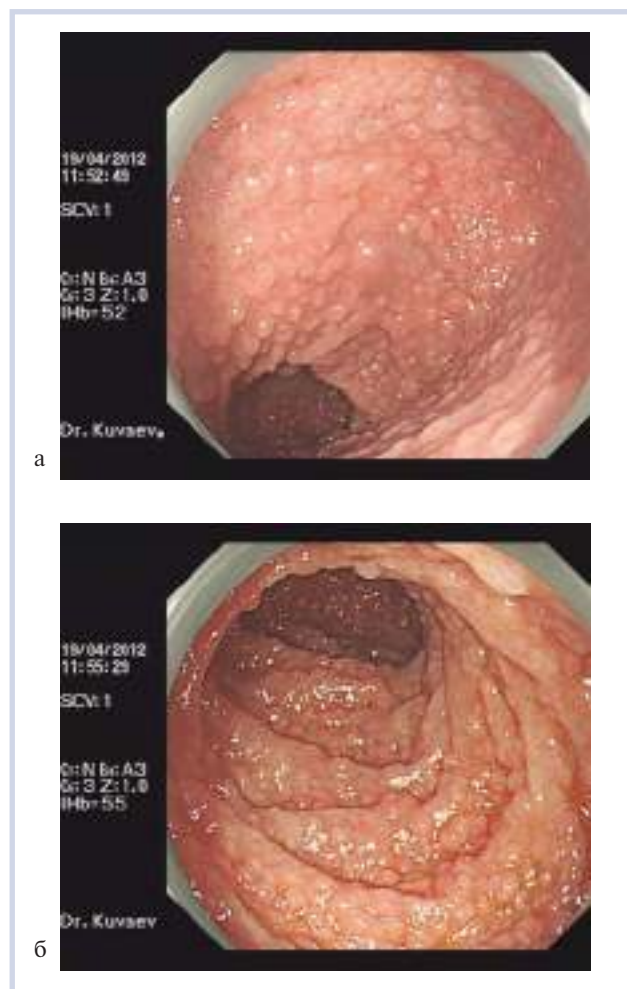
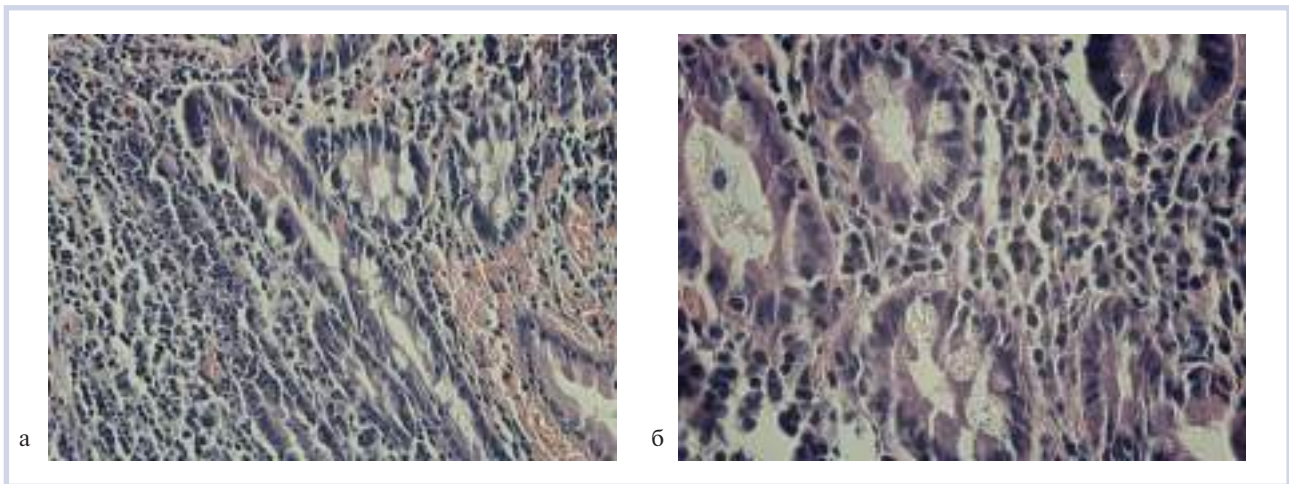


Рис. 1. Слизистая оболочка луковицы (а) и нисходящей части (б) двенадцатиперстной кишки, стандартный осмотр в белом свете: множественные нодулярные образования размером от 4 до 6 мм в диаметре.

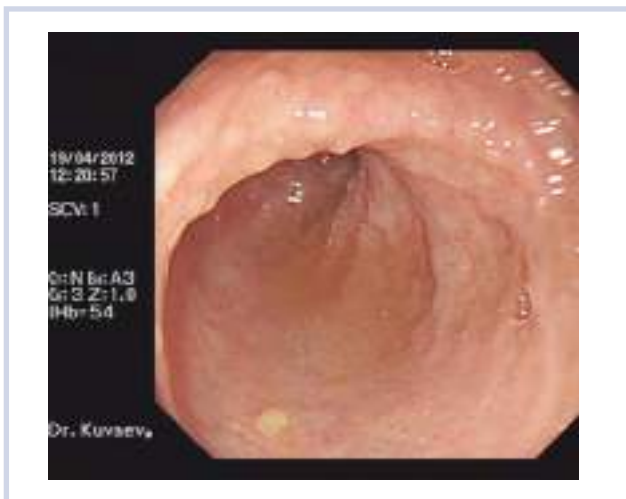


Рис. 2. Слизистая оболочка нисходящей части двенадцатиперстной кишки, осмотр в узком спектре света: определяются неравномерно расширенные, деформированные ворсинки кишки с наличием удлиненных микрососудов (ув. 15).



**Рис. 3.** Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: хронический атрофический дуоденит, высокой степени активности с геморрагическим компонентом, лимфофоликулярная гиперплазия слизистой с формированием лимфоэпителиальных комплексов.

Окраска гематоксилином и эозином; а — ув. 300, б — ув. 600.



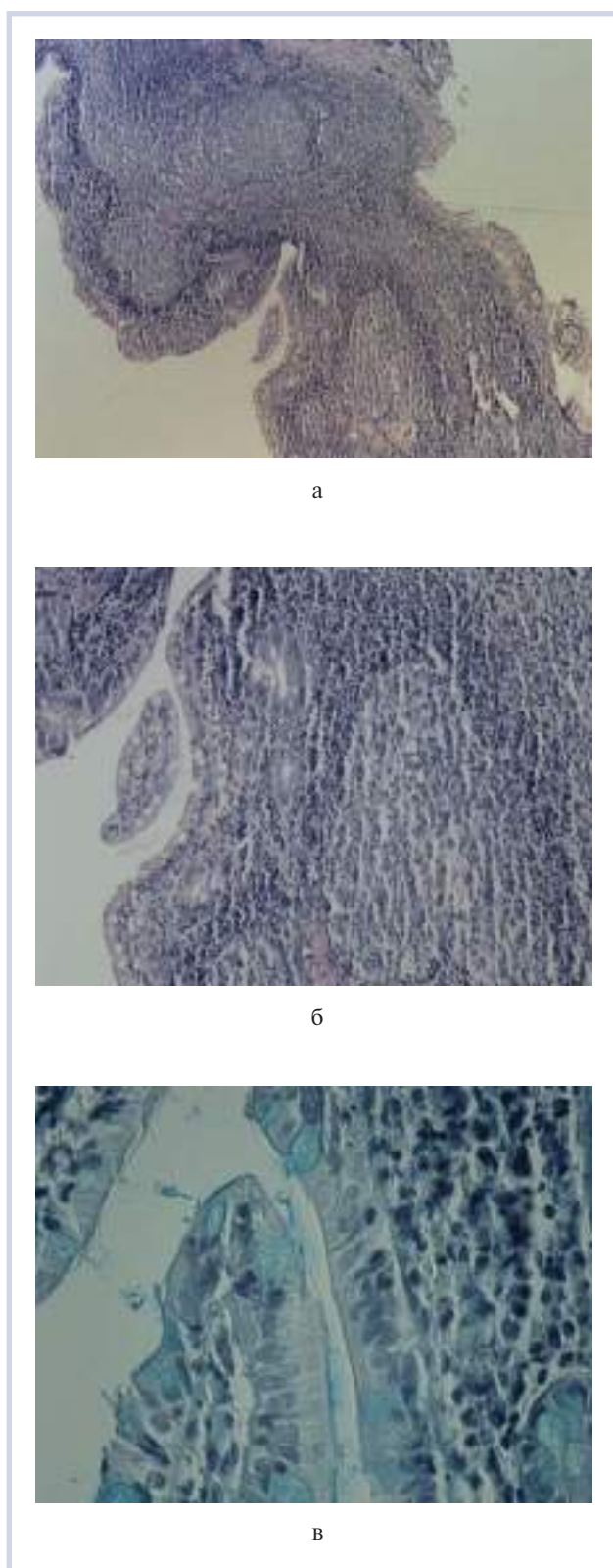
**Рис. 4.** Слизистая оболочка дистальной части подвздошной кишки, стандартный осмотр в белом свете: множественные нодулярные образования размером от 3 до 4 мм в диаметре.

вичные и вторичные. К ПИД относят врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с одним или несколькими генетическими дефектами в системе клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента (табл. 3). Вторичные иммунодефициты делят на: *индуцированные* стрессовыми ситуациями, инфекциями, лучевой терапией, рентгеновским излучением, химиотерапией, фармакотерапией (глюкокортикоиды, цитостатики), а также развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию при сахарном диабете, болезнях печени, почек, злокачественных новообразованиях), *приобретенные* (ВИЧ), *спонтанные* (нет явной причины) (табл. 4) [2, 3].

У взрослых общая переменная иммунологическая недостаточность (ОВИН) считается самым ча-

стым ПИД и встречается с частотой 1:50 000 населения. [1—5]. ОВИН могут страдать пожилые люди и дети, но чаще всего заболевание выявляют в зрелом возрасте (от 20 до 40 лет), причем у женщин чаще, чем у мужчин (15:106 против 4:106) [6]. Это гетерогенная группа нарушений гуморального иммунитета, проявляющихся замедлением перехода зрелых В-лимфоцитов различных классов в плазматические клетки, нарушением антителопродукции, низким уровнем сывороточного IgG, IgA и/или IgM, что снижает способность бороться с инфекционными агентами и определяет повышенную чувствительность к инфекциям [3—5]. Вариативным этот тип иммунной недостаточности назван потому, что степень и тип недостаточности иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также клиническое течение у разных пациентов, различны [4, 5]. Дефицит плазматических клеток не сопровождается лимфопенией: чаще всего отмечается снижение концентрации антител всех классов. Следует обратить внимание на то, что транзиторные гипоглобулинемические состояния, которые регистрируются у новорожденных, беременных, не относятся к ОВИН [2, 3].

Причину ОВИН связывают с генетическими мутациями. Например, аутомно-рецессивное наследование ОВИН может быть ассоциировано с индуцируемой костимуляцией (ICOS), а в некоторых семьях — с белком на В-клетках (CD19). Мутации клеточного рецептора (TAC1) двух факторов (BAFF или APRIL), необходимых для нормального роста и регуляции В-клеток обнаруживают примерно в 10% случаев ОВИН. Пока не ясно, могут ли эти мутации стать причиной нарушения иммунитета, поскольку некоторые из них можно обнаружить у лиц с нормальным содержанием иммуноглобулинов [2, 4, 5]. Возможны несколько вариантов иммунных наруше-



**Рис. 5.** Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки подвздошной кишки: очаговая гиперплазия лимфоидной ткани на фоне хронического выраженного активного воспаления с участком эрозии.

а, б — окраска гематоксилином и эозином, в — окраска альциановым синим; а — ув. 60, б — ув. 150, в — ув. 600.

ний. У большинства пациентов ОВИН с нормальным числом В-лимфоцитов не происходит их созревания до плазматических клеток, способных вырабатывать различные виды иммуноглобулинов и антител. У другой группы пациентов функция Т-хелперов недостаточна для нормальной выработки антител либо имеется чрезмерное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, хотя роль этих клеток в данном заболевании пока не ясна (см. табл. 1) [2, 5].

Спектр клинических фенотипов при ОВИН очень широк, что обуславливает развитие заболеваний различных органов и систем, характеризующихся хроническим рецидивирующим течением. Вследствие этого пациенты с ОВИН обращаются и наблюдаются у разных специалистов, а постановка диагноза нередко запаздывает [1, 2]. Инфекции с хроническим и рецидивирующим течением при ПИД имеют ряд особенностей, склонны к прогрессированию и политопности (в виде множества поражений различных органов и тканей), а также отличаются полиэтиологичностью, восприимчивостью ко многим возбудителям одновременно, неполным эффектом от лечения или недостаточной элиминацией возбудителей из организма [2]. Бронхиальную астму выявляют у 9—15% пациентов с ОВИН; неказеозные гранулематозные инфильтраты в лимфоидных органах и тканях, а также в легких выявляют у 5,4—22% пациентов. Наличие гранулем в легких и лимфоидные интерстициальные пневмонии ассоциированы с ухудшением прогноза и повышением вероятности развития лимфопролиферативных заболеваний [4, 5]. К моменту выявления ОВИН уже 90% пациентов страдают хроническим синуситом, отитом, а 73% к этому времени неоднократно перенесли пневмонию. У 37% лиц повышен риск развития рецидивирующих бактериальных пневмоний и бронхоэктазов, что связывают со снижением числа В-клеток памяти и уровня антипневмококковых IgM-антител (в ответ на вакцинацию). При ПИД инфекционное поражение органов и тканей вызывают оппортунистические и условно-патогенные микроорганизмы (низковирулентная микрофлора) [5, 7—9].

*Аутоиммунные заболевания встречаются* примерно у 25% больных ОВИН. Пациент может страдать одной или более аутоиммунной патологией: тромбоцитопенией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, аутоиммунной гемолитической анемией, тиреоидитом. Механизм развития аутоиммунных нарушений не известен [4, 7].

*Онкологические заболевания обнаруживают* у 15% пациентов, преимущественно в возрасте от 30 до 50 лет. В большинстве случаев в злокачественный процесс вовлекаются пищеварительный тракт и лимфоидная ткань: пациенты с ОВИН в 1,8—5 раз более склонны к развитию лимфом и рака желудка. К доброкачественным новообразованиям относят

Таблица 1. Патогенез ОВИН [2]

Нозология	Ген	Патогенез	Тип наследования	Локус
ОВИН	Неизвестного происхождения	Концентрации сывороточных иммуноглобулинов: IgG — низкий, IgA — низкий или отсутствует, IgM — различные уровни. Различное поражение Т-клеточных функций	Не установлен	—
Дефицит ICOS (inducible costimulator)	ICOS	ICOS экспрессируют активированные Т-клетки. Он взаимодействует с лигандом ICOS (B7-RP-1)	Аутосомно-рецессивный	2q33
Дефицит CD19	CD19	CD19 экспрессируют В-лимфоциты	Аутосомно-рецессивный	16p11.2
Дефицит TAC1	TNFRSF13B	Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	17p11.2
Дефицит рецептора BAFF	TNFRSF13C	Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли	Аутосомно-рецессивный	22q13.1-q13.3

Таблица 2. Верификация ОВИД с узелковой лимфоидной гиперплазией слизистой оболочки тонкой кишки [6]

Группа проявлений	Манифестации
Клинические	Повторные бактериальные и вирусные инфекции; хронические вялотекущие, трудно поддающиеся традиционному лечению очаговые инфекции Синдром мальабсорбции (СМ) Данные физикального обследования не специфичны и не отражают степень тяжести СМ
Иммунологические	Уменьшение доли и абсолютного количества В-лимфоцитов в периферической крови Снижение в крови иммуноглобулинов всех классов Снижение секреторного IgA (sIgA) в кишечном соке, слюне Уменьшение количества Т-лимфоцитов и дисбаланс двух основных их субпопуляций: хелперов/индукторов и киллеров/супрессоров
Рентгенологические и эндоскопические	Множественные полиповидные образования на широком основании размерами от 0,3 до 0,5 см, покрытые неизменным эпителием
Гистологические	Признаки атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, у 50% больных также наблюдается атрофия СОЖ, уменьшение количества плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки и скопление лимфоидных клеток в виде фолликулов.

узловую лимфоидную гиперплазию тонкой кишки (УЛГ) [5, 7, 9].

Для пациентов с ОВИН характерна высокая частота распространения *воспалительных и инфекционных кишечных заболеваний*. Транзиторная или персистирующая диарея возникает периодически у 21—57% больных, причем 10% из них имеют тяжелые формы мальабсорбции с потерей массы тела [4, 5, 7, 9].

*Патология гепатобилиарного тракта* у этих пациентов представлена вирусными гепатитами В и С, первичным билиарным циррозом: около 10% больных имеют серьезные нарушения функции печени. ОВИН заболевания толстого и тонкого кишечника включают язвенные колит, проктит или болезнь Крона, целиакию, лямблиоз, УЛГ [5—7].

**В диагностике** ПИД важнейшее значение имеет тщательное изучение анамнестических данных (в том числе неонатальный, семейный анамнез), а также настоящий статус больного. При сборе данных о неонатальном периоде развития выясняют срок рождения, массу тела и рост, течение беременности, характер родов и осложнения. Снижение массы тела может указывать на недостаточность гуморального иммунитета. Следует обратить внимание на наличие хронических и рецидивирующих инфекций, например, должно настораживать, если вторичные ин-

фекции, такие как коревая пневмония и отит были перенесены дважды. Вирусные детские инфекции протекают у пациентов с гуморальным иммунодефицитом без осложнений. Чем раньше возникает первая инфекция, тем тяжелее бывает иммунный дефект и менее благоприятным прогноз. Повторные вирусные и грибковые инфекции указывают на клеточную иммунную недостаточность. При агаммаглобулинемии возбудителем инфекционного процесса часто выступают высокопатогенные бактерии; при нейтрофильной дисфункции — бактерии с малой патогенностью; при всех состояниях иммунной недостаточности — простейшие [5].

В анамнезе прививок отмечаются эпизоды необычных реакций на живые вакцины, например, гангренозная реакция на иммунизацию против оспы, развитие генерализованной формы туберкулеза вследствие введения БЦЖ. При сборе семейного анамнеза имеют место частые патологические иммунные реакции и наличие генетически обусловленных дефектов. Важно установить неясные случаи смерти новорожденных и грудных детей, родственников и причину абортов. Наряду с выявлением семейной резистентности к инфекционным заболеваниям, характера реакций на прививки и введение иммунных препаратов, обращают внимание



Таблица 3. Классификация первичных иммунодефицитов [2, 3]

Вид	Механизм
В-клеточные	Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (синдром Брутона) Дефицит IgA Дефицит подклассов IgG Дефицит иммуноглобулинов с избытком IgM Общая переменная иммунологическая недостаточность Преходящая гипогаммаглобулинемия новорожденных Гипогаммаглобулинемия при синдроме Блума Дефицит секреторного компонента IgA Дефицит антител и трансобаламина II Сцепленная с X-хромосомой лимфопролиферативная иммунопатия Дефицит к-цепей иммуноглобулинов
Т-клеточные	Гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджа) Т-лимфопения (дисплазия тимуса, синдром Незелюффа) Дефицит пуриноклеозидфосфорилазы Хрящево-волосая дисплазия (иммунодефицит, сопряженный с карликовостью и укороченными конечностями) Хронический кожно-слизистый кандидамикоз
Смешанные	Аутосомно-рецессивный тяжелый комбинированный иммунодефицит (швейцарский тип и ZAP-70-зависимый тип) Дефицит аденозиндезаминазы Тяжелый комбинированный иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой Синдром голых лимфоцитов и другие дефекты поверхностных лимфоцитарных молекул Ретикулярный дисгенез Синдром Вискотта-Олдрича Атаксия-телеангиэктазия Иммунодефицит с тимомой Синдром Иова Энтеропатический акродерматит Смешанные иммунодефициты при других наследственных болезнях
Дефицит системы фагоцитов	Хронический гранулематоз Синдром Чедиака-Хигаси Синдром Джоба (синдром гипериммуноглобулинемии E) Дефицит экспрессии молекул адгезии (LAD-синдром)
Дефицит системы комплемента	Дефицит системы комплемента Наследственный ангионевротический отек

Таблица 4. Классификация вторичных иммунодефицитов [2, 3]

Вид	Механизм
Приобретенный	Развивается в результате действия на иммунную систему вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)
Индукцированный	Факторы развития: стрессовые ситуации, инфекции, лучевая терапия, рентгеновское излучение, химиотерапия, фармакотерапия (глюкокортикоиды, цитостатики), может развиваться вторично по отношению к основному заболеванию при сахарном диабете, болезнях печени, почек, злокачественных новообразованиях
Спонтанный	Иммунодефицит развивается без установленной причины

на наличие в семье аллергических и аутоиммунных заболеваний, эндокринопатий, заболеваний крови, злокачественных системных процессов. По семейному анамнезу можно установить аутосомно-рецессивный, X-сцепленный тип наследования заболевания или констатировать факт, что возникшие нарушения имеют спорадический характер [5].

При клиническом осмотре больного обращают внимание на нарушения физического развития (соматограмма, возраст, масса тела, рост), увеличение размера лимфатических узлов (шейные, подмышечные, паховые) и миндалины, тургор кожи и ее чистоту (петехиальные кровоизлияния, экзема, пиодермия), слизистые оболочки (цианоз, молочница, стоматит), аномалии развития опорно-двигательного аппарата (деформации грудной клетки, ребер, черепа),

суставы (признаки артрита), пальцы рук («барабанные» пальцы) и стоп, состояние сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, аномалии дуги аорты и крупных сосудов, сердечные шумы), дыхательной системы (частота дыхания, одышка в покое), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты, диарея), состояние печени и селезенки (признаки гепатомегалии и спленомегалии). Подтверждающими диагнозом ПИД являются данные иммунологических и молекулярно-генетических исследований, которые необходимо провести как можно раньше, чтобы предотвратить тяжелые необратимые последствия иммунного дефекта [2]. Уровень антител в сыворотке крови определяют с помощью электрофореза: при ОВИН чаще всего снижены уровни антител всех классов, а их суммарная концентрация в сыво-

ротке крови составляет менее 300 мг/дл, в том числе IgG менее 250 мг/дл; также регистрируют нормальный или сниженный уровень В-клеток, уменьшение количества Т-лимфоцитов и дисбаланс двух основных их субпопуляций — хелперов/индукторов и киллеров/супрессоров [2, 5, 6].

На основании рекомендаций Европейского общества иммунодефицитов разработаны критерии клинических признаков ОВИН, с помощью которых можно прогнозировать развитие данной нозологии:

- 1) не менее четырех случаев бактериальных инфекций дыхательных путей (отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии) в течение 1 года;
- 2) не менее двух рентгенологически подтвержденных пневмоний в течение 3 лет;
- 3) острые или хронические бактериальные инфекции дыхательных путей в сочетании с рецидивирующей диареей;
- 4) бактериальные инфекции дыхательных путей и/или рецидивирующая диарея в сочетании с тяжелыми генерализованными инфекционными осложнениями (сепсис, менингит, остеомиелит);
- 5) любые из вышеуказанных критериев в сочетании с аутоиммунными заболеваниями, в особенности цитопениями (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения);
- 6) хронические или рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей и/или синдром мальабсорбции в сочетании со злокачественными новообразованиями, с бактериальными инфекциями, предшествующими злокачественным новообразованиям;
- 7) отставание в росте и наборе массы тела у грудного ребенка;
- 8) хронический рецидивирующий кандидоз или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года;
- 9) наличие в семье ПИД, фактов ранней смерти от инфекций или вышеперечисленных симптомов [8].

При соответствии пациента вышеуказанным критериям необходима консультация иммунолога

для уточнения иммунного статуса пациента. Следует заметить, что по косвенным расчетам более чем у 90% лиц ПИД не диагностируют, и больные умирают от септических, онкологических, неврологических, аутоиммунных или других заболеваний [2, 3].

**Лечение** проводят совместно с врачом-иммунологом. Рекомендации и стандарты терапии ОВИН отсутствуют. Целью лечения ОВИН является поддержание уровня антител для обеспечения иммунного ответа и профилактика либо контроль инфекций. Для элиминации инфекционного агента применяют антибиотикотерапию. Основными принципами применения иммунотропных лекарственных средств (ИТЛС) служат следующие:

- 1) препараты этого ряда являются частью комплексного лечения и не применяются в виде монотерапии;
- 2) назначение проводится с учетом характера и степени выраженности иммунных нарушений;
- 3) выраженность эффекта ИТЛС выше в остром периоде и возрастает при повторных введениях препарата в оптимальных дозах [6].

Важно установить диагноз на более ранней стадии для предупреждения рецидивирования хронических воспалительных процессов. Адекватно проводимая терапия позволяет сохранить обычную длительность жизни пациентов и обеспечить благоприятный прогноз. Заместительная терапия иммуноглобулинами в сочетании с антибиотикотерапией значительно улучшает прогноз для пациентов с ОВИН. На прогноз также влияют степени поражения легких и других органов до постановки диагноза и к моменту начала заместительной терапии иммуноглобулинами, а также от успеха профилактики инфекций введением иммуноглобулинов и антибиотиков в дальнейшем. Профилактики ОВИН нет, но пациенты и их семьи могут предпринимать меры по профилактике рецидивирования инфекций. Также важны правильное питание и соблюдение гигиенических условий, ограничение контакта с людьми, страдающими острыми инфекциями, и пребывания в местах массового скопления людей [4–6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Моисеева Т.Н.* Первичные иммунодефициты. Результаты проспективного наблюдения. 2009 г. / Медицинские Диссертации <http://medical-diss.com/medicina/pervichnye-immunodefitsity-rezultaty-prospektivnogo-nablyudeniya#ixzz2nu3n9yd6>
2. *Хаитов Р.М., Ильина Н.И.* Национальное руководство: Аллергология и иммунология. М 2009.
3. *Васильев А.Г., Чурилов Л.П.* Руководство по иммунологии и иммунопатологии. Первичные иммунодефициты с преобладанием нарушений антителогенеза. СПб 2004.
4. *Cunningham-Rundles C., Gottesman D.S.* How I treat common variable immune deficiency. *J Am Soc Hematol* 2010; 23: 1–17.
5. <http://www.immundeficiency.com/CommonVariableImmuneDeficiency>
6. *Калинин А.В., Логинов А.Ф., Хазанов А.И.* Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей. М: МЕДпресс 2011 (864), с. 273–274.
7. *Ardeniz Ö., Başoğlu Ö.K., Günşar F., Ünsel M., Bayraktaroğlu S., Mete N., Gülbahar O., Sin A.* Clinical and Immunological Analysis of 23 Adult Patients With Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (3): 222–236.
8. *Karaulov A.V., Sidorenko I.V., Kapustina A.S.* Major approaches in early diagnostics of common variable immunodeficiency in adults in Moscow. <http://f1000research.com/articles/1-46/v1#sthash.sM5BOIU1.dpuf>
9. *Aghamohammadi A., Abolhassani H., Moazzami K., Parvaneh N., Rezaei N.* Correlation Between Common Variable Immunodeficiency Clinical Phenotypes and Parental Consanguinity in Children and Adults. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (5): 372–379.

---

# Взаимосвязь синдрома раздраженной кишки и синдрома избыточного бактериального роста: клинические проявления, диагностические и лечебные подходы

Проф., д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ, М.А. КРУЧНИНА, к.м.н. К.В. ПЮРВЕЕВА, доц., к.м.н. Е.С. ВЬЮЧНОВА\*

ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

## The relationship between irritated bowel syndrome and excessive bacterial growth syndrome: clinical manifestations, diagnostic and therapeutic modalities

E.L. NIKONOV, M.A. KRUCHININA, K.V. PYURVEEVA, E.S. V'YUCHNOVA\*

Federal State Bbudgetary Facility «Polyclinic No 1», General Management Department of Presidential Administration, Moscow

---

В данной статье рассмотрены вопросы, касающиеся взаимосвязи синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) кишечника и синдрома раздраженной кишки (СРК). Изучена распространенность СИБР у больных с различными вариантами СРК, наблюдающихся в ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ. Оценена эффективность применения рифаксимины методом водородного дыхательного теста (ВДТ) в условиях амбулаторного наблюдения 37 пациентов с СИБР. Получены положительные результаты применения рифаксимины: у 82% больных ВДТ стал отрицательным после однократного курса терапии.

*Ключевые слова:* синдром раздраженной толстой кишки, синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест.

The present article is focused on the relationship between irritated bowel syndrome (IBS) and excessive bacterial growth syndrome (EBGS). The prevalence of EBGS was studied among the patients admitted to Polyclinic No 1 of the General Management Department of Presidential Administration for the treatment of various forms of IBS. The effectiveness of rifaximin therapy of these conditions was evaluated based on the results of the hydrogen breath test (HBT) employed to examine 37 outpatients presenting with EBGS. The positive outcome of rifaximin treatment was documented; specifically, 82% of the treated patients showed negative results in HBT following a single course of therapy.

*Key words:* irritated bowel syndrome, excessive bacterial growth syndrome, hydrogen breath test.

---

В последние годы в структуре гастроэнтерологических заболеваний наблюдается тенденция к увеличению числа больных с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диагностика функциональных заболеваний кишечника (ФЗК) основывается на этиологии, ключевых клинических симптомах.

В 2006 г. рабочая группа экспертов пересмотрела критерии диагноза функциональных расстройств ЖКТ, в том числе синдрома раздраженного кишечника (СРК). Новые пересмотренные рекомендации и критерии для постановки диагноза названы Римским консенсусом III. ФЗК диагностируют при наличии характерных симптомов в течение 3 дней в месяц и более за последние 3 мес при общей продолжительности заболевания не менее 6 мес [1].

Значимую долю среди пациентов с ФЗК занимают больные с СРК. По данным разных авторов, частота данной нозологической формы составляет от 40 до 70% [1, 2]. Чаще страдают женщины, чем мужчины. По статистике лишь около 1% больных обращаются за медицинской помощью, зачастую к вра-

чам разных специальностей. Особенностью данной функциональной патологии кишечника является связь более и/или дискомфорта в животе с актом дефекации. Диагноз СРК может быть поставлен при наличии абдоминальных болей, связанных с двумя или более признаками [1]:

- 1) облегчение после акта дефекации;
- 2) изменение частоты стула;
- 3) изменение формы кала.

Изменение частоты стула характеризуется наличием запора и/или диареи, а также их чередованием; при этом предполагается, что больные не используют слабительные или антидиарейные препараты. Форма каловых масс традиционно оценивается с помощью Бристольской шкалы формы кала.

В зависимости от формы стула СРК подразделяют на следующие формы (согласно Римским критериям III):

- с преобладанием запора;

---

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

- с преобладанием диареи;
- смешанный;
- неспецифический СРК.

Кроме того, выделяют дополнительные виды СРК, основанные на пусковом факторе:

- постинфекционный СРК;
- постпрандиальный СРК;
- стресс-индуцированный СРК.

Известны также внекишечные симптомы СРК: боли в грудной клетке, головные боли, дизурические расстройства, депрессии, канцерофобии, расстройство сна. СРК зачастую сочетается с другими функциональными заболеваниями органов ЖКТ: функциональной диспепсией, билиарной дисфункцией [1]. В новой редакции Римских критериев III предлагается включать внекишечные проявления в формулировку диагноза СРК.

В последнее время проводят исследования по изучению взаимосвязи больных с СРК и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), так как данные симптомокомплексы имеют схожую клиническую картину [3—5]. В основе течения СРК может лежать наличие СИБР, что определяет характерное нарушение стула у данной категории больных [6].

В норме содержание бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки не превышает  $10^5$ /мл. Этот микробиоценоз поддерживается благодаря функционированию илеоцекального клапана, адекватной двигательной активности пищеварительного тракта, нормальной секреции соляной кислоты [7].

Экосистема кишечника находится в динамическом неустойчивом равновесии, состояние которого определяется особенностями организма человека и микробиоценоза кишечника [8, 9]. При определенных условиях в тонкой кишке появляются микроорганизмы, качественно схожие с микробиотой толстого кишечника. Микробиологическим критерием избыточного роста бактерий в тонкой кишке является присутствие вышеперечисленных фекальных микроорганизмов в концентрации более  $10^5$ /мл аспирата из тощей кишки [10, 11].

СИБР — патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией (в основном жиров и витамина  $B_{12}$ ). Микробиологические критерии избыточного бактериального тонкокишечного роста — присутствие фекальной микрофлоры (кишечная палочка, бактероиды, клостридии) в концентрации более  $10^5$  колониеобразующих единиц на 1 мл аспирата из тощей кишки.

Диагностику СИБР проводят прямым и непрямым методами. Прямой метод (бактериологический) представляет собой посев дуоденального и еюнального аспиратов, полученных с помощью стерильного зонда, на соответствующие среды. Избы-

точный бактериальный рост при этом можно верифицировать при обнаружении более  $10^5$  клеток в 1 мл аспирата из тощей кишки и/или присутствия в нем фекальной микрофлоры. Недостатки данного метода — сложность и высокий процент ложноотрицательных результатов, связанный с трудностью воспроизведения нативных условий обитания микроорганизмов и, соответственно, анаэробного культивирования [7].

Наиболее удобными для диагностики СИБР являются непрямые методы, основанные на изучении метаболитов микрофлоры [7]. Одна из таких методик — водородный дыхательный тест (ВДТ), принцип которого заключается в определении градиента водорода из выдыхаемого воздуха [12]. Водород образуется в процессе «ферментативной реакции» (брожение), которая происходит в результате метаболизма сахаров анаэробными бактериями кишечника; совместно с водородом образуются углекислый газ и короткоцепочечные жирные кислоты. Суть метода заключается в определении градиента водорода (в единицах измерения концентрации, ppm — parts per million), после принятия нагрузки (чаще — лактулоза в дозе 20—25 мл). «Пиковый» градиент водорода должен составлять 10—15 ppm, что свидетельствует о положительном результате ВДТ. Преимуществами ВДТ можно считать информативность, быстроту получения результата (в среднем около 2 ч), легкость воспроизведения для врача и пациента [13]. По данным разных авторов, чувствительность ВДТ составляет 44—68%, специфичность 17—70% [14, 15].

Еще одним неинвазивным и нечасто используемым методом является определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) — метаболитов анаэробной микрофлоры — с помощью газожидкостного хроматографического анализа. Это высокочувствительный и специфичный тест, но требует соответствующего технического оборудования и, кроме того, его себестоимость высока [7].

При выявлении СИБР у больных с СРК, помимо лечения основного заболевания, необходима этиотропная терапия СИБР. В настоящее время специалисты отдают предпочтение рифаксимину (селективный невсасывающийся антибактериальный препарат с широким спектром действия), а также другим кишечным антисептикам широкого спектра действия (интетрикс, нифуроксазид и другие).

По данным разных авторов, в терапии СИБР могут быть использованы различные группы антибактериальных и пробиотических препаратов как для монотерапии, так и в комбинации. В исследовании 2002 г., проведенном V. Singh и соавт. [16], доказана эффективность применения доксицилина, амоксициллина в сочетании с клавулоновой кислотой. Хорошие результаты показаны при использовании

хлорамфеникола и комбинации цефалексина с метронидазолом [16].

Но наиболее перспективной и безопасной в отношении переносимости и побочных действий является терапия рифаксимином, которой посвящено значительное количество валидных исследований [16, 17].

Результаты исследования S. Peralta и соавт. [9] показали эффективность 48% применения рифаксимины у больных с СРК и СИБР. Больным была проведена монотерапия рифаксимином в дозе 1200 мг в сутки в течение 10 дней. Оценку результатов провели в среднем через 3 нед. Исследование показало хорошие результаты по применению рифаксимины у данной группы больных.

В исследовании S. Menes [2] достоверно доказана эффективность применения рифаксимины у больных с СРК, в сравнении с плацебо.

Целью нашего исследования было изучение распространенности СИБР у больных с СРК в ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ и оценить эффективность применения рифаксимины.

## Материалы и методы

В исследование был включен 121 больной от 18 до 74 лет с установленным диагнозом СРК с различными вариантами течения; из них женщин было 92 (76%), мужчин — 29 (24%) (соотношение мужчин и женщин составило 1:3). Средний возраст больных —  $33,5 \pm 2,7$  года. Сопоставимую по полу и возрасту группу контроля составили 59 здоровых людей; в ней также преобладали женщины — 39 (67%), мужчин было 20 (33%). Средний возраст составил  $36,3 \pm 3,2$  (29—45) года.

Диагноз СРК устанавливали на основании исключения у пациентов органической патологии кишечника (дивертикулярная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные процессы). Пациенты с неклассифицируемым вариантом СРК также в исследовании не участвовали.

Критериями включения в исследование был подтвержденный диагноз СРК трех вариантов течения (кроме неклассифицируемого). Всем пациентам выполнено исследование кишечника (колоноскопия). Диагноз СРК был поставлен согласно Римским критериям III. Распределение пациентов по вариантам течения было следующим: вариант с преобладанием диареи — у 35 (29%) больных, с преобладанием запоров — у 42 (35%), смешанный вариант течения — у 44 (36%). У больных СРК с диарейным вариантом течения преобладали женщины (соотношение 3:2, средний возраст  $28 \pm 4,5$  года). У пациентов, страдающих СРК с запором, также отмечено преобладание женщин (соотношение 4:3, средний возраст  $37 \pm 2,4$  года).

При эндоскопическом исследовании у 27 пациентов отмечены катаральные изменения стенки толстой кишки, что не противоречит установленному диагнозу.

У большинства больных была выявлена сопутствующая патология, представленная различными функциональными и органическими заболеваниями ЖКТ: функциональная диспепсия — у 11 пациентов, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — у 28, язвенная болезнь желудка — в 5 случаях. Наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) зарегистрировано у 56 больных: среди них преобладал СРК, протекающий с запорами ( $n=37$ ). Психоневрологом наблюдались 3 пациента с диагнозом соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.

Согласно проведенным ранее исследованиям (I. Posserud, P. Stotzer, E. Björnsson, H. Abrahamsson, M. Simrén) по изучению СРК, всем пациентам с данной нозологией был выполнен ВДТ с применением лактулозы для выявления СИБР [11]. Согласно данным рандомизированных исследований M. Korasova, V. Singh, ВДТ наиболее показателен в данном диагностическом поиске [16, 17]. После приема нагрузки (в нашем случае — дисахарид лактулозы в количестве 25 мл, что в пересчете на истинную лактулозу составило 16,5 г) наблюдение за пациентами длилось 120 мин с измерением уровня градиента водорода через каждые 15 мин в течение 1-го часа, и через 30 мин — в течение 2-го. В случае отсутствия роста градиента водорода в течение 120 мин тест был пролонгирован до 150 мин. Результат теста считали положительным при увеличении градиента водорода более 10—15 ppm в 1-й час исследования. Кроме того, учитывались жалобы больных, возникшие непосредственно во время проведения теста. В случае отсутствия повышения градиента водорода и наличия специфических жалоб (вздутие живота, дискомфорт в правой околопупочной области и другие) в 1-й час исследования тест был расценен как положительный. Данные пациенты были отнесены в группу не  $H_2$ -продуцентов. Всего таких больных в группе наблюдения было 9 (7%).

После компьютерной обработки результаты были представлены графически в двух вариантах:

1. Уровень водорода нарастает впервые 45 мин (1-й пик) с последующим снижением, затем отмечается повторный рост в последующие 60—90 мин. В данной ситуации отмечено наличие СИБР с сохраненной функцией илеоцекального клапана. Этот вариант наблюдался у 23 исследуемых (**рис. 1, а**).

2. Градиент водорода нарастал постепенно без последующего снижения. В данной ситуации нарушена функция илеоцекального клапана. Этот вариант наблюдался у 14 пациентов (**рис. 1, б**).

Далее пациенты с положительным ВДТ (СИБР) получали монотерапию рифаксимином в дозе

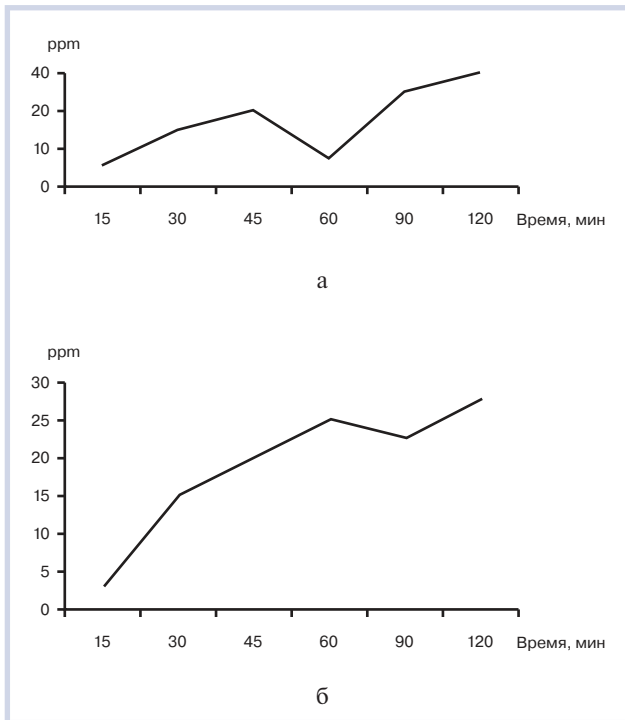


Рис. 1. Варианты нарастания градиента водорода в исследуемой группе больных с СРК: пиковое (а) и постепенное (б).

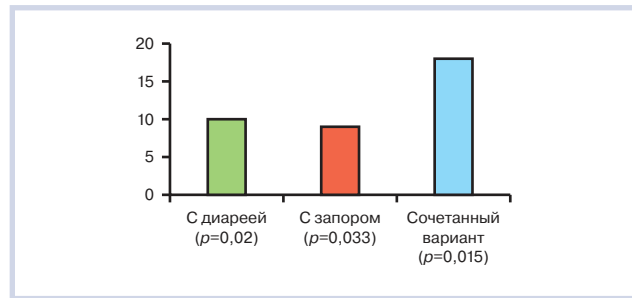


Рис. 2. Варианты течения СРК.

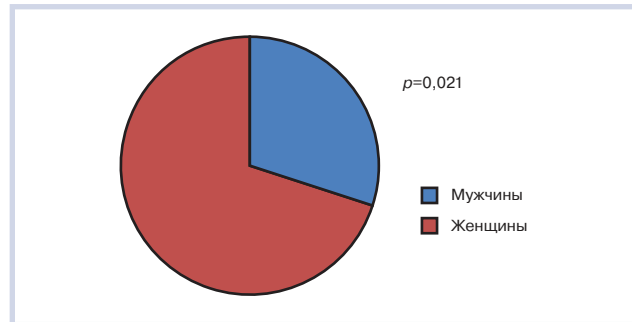


Рис. 3. Соотношение пациентов с СИБР по половому признаку.

1200 мг/сут в течение 10 дней. Доза препарата была выбрана с учетом средних экспериментальных данных независимых исследований: S. Peralta и соавт. [9], A. Ford и соавт. [4]. Оценка эффективности лечения проведена через 3 нед после окончания терапии методом ВДТ.

## Результаты

Согласно результатам проведенного ВДТ, СИБР был выявлен у 37 (30,5%) пациентов с СРК. Средний возраст составил  $29,5 \pm 3,5$  (28–37) года, результаты (возрастно-половое соотношение) сопоставимы с группой контроля ( $p=0,025$ ).

Распределение по вариантам течения было следующим (рис. 2):

- сочетанный вариант — 18 (49%);
- с преобладанием запоров — 9 (24%);
- с преобладанием диареи — 10 (27%).

Распределение пациентов по половому признаку было следующим (рис. 3):

- мужчины — 11 (30%);
- женщины — 26 (70%).

У женщин с СРК СИБР встречался чаще, чем у мужчин ( $p=0,021$ ).

Основными жалобами пациентов с СРК являются: метеоризм — 36 (97%) больных, неустойчивый стул (чередование запоров/ послаблением с отклонением в ту или иную сторону) — 23 (62%), диарея — 10 (27%), чувство недостаточного опорожне-

ния кишечника — 18 (49%). У больных, предъявляющих жалобы преимущественно на метеоризм, СИБР встречался чаще, чем без таковых ( $p=0,043$ ).

После 10-дневного курса лечения ВДТ стал отрицательным у 32 (82%) пациентов, включая 2 женщин, у которых СИБР был диагностирован при применении сорбитола ( $p=0,037$ ). Распределение по половому признаку среди успешно пролеченных больных было следующим: мужчин — 8 (25%), или 72,7% от 11 мужчин с СИБР; женщин — 24 (75%).

Значительно улучшилась клиническая картина у больных. Так, были купированы метеоризм у 25 (78%) пациентов, неустойчивый стул — у 19 (59%), диарея — у 8 (25%), ощущение неполного опорожнения кишечника — у 13 (40%) лиц (см. таблицу).

## Обсуждение

На протяжении нескольких десятилетий рассматривались различные теории, объясняющие патогенез клинических проявлений СРК, включая изменения моторики, висцеральную гиперчувствительность и нарушения психосоматического статуса. Основной теорией считалась концепция «головной мозг — кишечник», подчеркивающая взаимодействие между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях [12]. Некоторые авторы продлевают эту ось, включая в нее взаимодействие между микробиотой, иммунной системой слизистой обо-

## Характеристика больных, абс. (%)

Симптомы	До лечения				После лечения (пациенты с СИБР)*	
	мужчины, n=29		женщины, n=92		мужчины, n=11	женщины, n=26
	все	с СИБР	все	с СИБР		
Вздутие	28 (23)	10 (8)	92 (76)	26 (21)	4 (10)	7 (18)
Дискомфорт/боль в животе	23 (19)	5 (4)	71 (59)	18 (15)	1 (2,5)	2 (5)
Урчание	24 (20)	8 (7)	72 (60)	15 (12)	2 (5)	3 (8)
Диарея	14 (12)	7 (6)	21 (17)	3 (2)	0	2 (5)
Стеаторея	2 (2)	2 (2)	5 (4)	5 (4)	0	0
СИБР	11 (30)		26 (70)+2 (1,5)		3 (2)	4 (3)

Примечание. \* — в пересчете на больных с СИБР.

лочки кишки, кишечником и головным мозгом (ось «кишечник — головной мозг — иммунная система — микробиота») [12]. В данной концепции взаимодействие между микрофлорой, преимущественно измененной, и иммунной системой кишечника (лимфоидная ткань) приводит к выделению нейрoактивных веществ (различные пептиды), которые вызывают нейромышечную диссоциацию, характерную для синдрома раздраженной толстой кишки и лежащую в основе его проявлений. Наиболее убедительным подтверждением роли микробиоты в патогенезе СРК является его развитие после эпизодов бактериологически подтвержденного гастроэнтерита, что было установлено в нескольких исследованиях. Так, M. Thabane и соавт. [18] показали повышение риска развития СРК у молодых людей после бактериального гастроэнтерита в 6 раз. Отмечен пик риска, если гастроэнтерит сопровождался длительной лихорадкой, а также тревогой и депрессией.

Можно предположить, что иммунологические сдвиги (активация Т-лимфоцитов и тучных клеток) возникают в результате воздействия экзогенного антигена, например, бактериального [19]. Предрасположенность больных СРК к воспалительной реакции на триггеры в просвете кишки подтверждается полиморфизмом генов, кодирующих синтез противовоспалительных цитокинов [20, 21], а также наличием высоких титров антител к флагеллину в сыворотке больных СРК [22, 23]. Прямым подтверждением этой гипотезы могут служить повышенные уровни дефензинов в фекальной жидкости и повышение экспрессии toll-like рецепторов 4-го типа при СРК [24, 25].

Результаты различных исследований указывают на наличие качественных изменений микро-

биоты у больных с СРК. Наиболее характерным является уменьшение колоний бифидобактерий [26, 27]. Интерпретацию этих данных затрудняют несколько факторов: низкая репрезентативность микрофлоры фекалий; отсутствие информации о бактериях, адгезирующихся на поверхности слизистой оболочки; невозможность выделения значительной части микробиоты толстой кишки с помощью стандартных культуральных методов [28]. Для решения этой сложной проблемы сегодня применяют молекулярные методы, а также достаточно точный и неинвазивный ВДТ. Проведенные исследования показали, что микрофлора фекалий значительно отличается у здоровых людей и больных с различными подтипами синдрома раздраженной толстой кишки [29—32]. Данные исследования требуют динамического наблюдения, а также оценки частоты рецидива нарушения микробного спектра кишечника.

## Выводы

1. Больные с СРК, независимо от варианта течения, подлежат обследованию для выявления СИБР.
2. СИБР достоверно ухудшает течение СРК, снижая качество жизни пациентов.
3. Применение рифаксими́на у больных с СИБР статистически достоверно приводит к успешному излечению.
4. Терапия СИБР у больных с СРК значительно улучшает качество жизни данной группы пациентов за счет купирования клинических симптомов.
5. Больные с СРК, ранее перенесшие СИБР, требуют динамического наблюдения с оценкой рецидива данного симптомокомплекса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Синдром раздраженного кишечника. М 2011.
2. Menes S.B. The Efficacy and Safety of Rifaximin for the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107 (1): 28—35.
3. Lembo A., Ameen V.Z., Drossman D.A. Irritable bowel syndrome: toward an understanding of severity. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 717—725.
4. Ford A.C., Spiegel B.M.R., Talley N.J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1279—1286.

5. *Pimentel M.* Evaluating a bacterial hypothesis in IBS using a modification of the Koch's postulates. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 718–721.
6. *Spiller R.* Role of nerves in enteric infection. *Gut* 2002; 51: 759–762.
7. *Ардатская М.Д.* Синдром избыточного бактериального роста. *М* 2011.
8. *Маев В.И., Черемушкин С.В.* Синдром раздраженного кишечника. *М* 2012.
9. *Peralta S., Cottone C.* Small intestinal bacterial over growth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximine. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (21): 2628–2631.
10. *Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Makivuokko H.* The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24–33.
11. *Posseder I., Stotzer P.O., Björnsson E.S., Abrahamsson H., Simrén M.* Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802–808.
12. *Timentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503–3506.
13. *Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S., Pimentel M.* A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1443–1454.
14. *Corazza G.R., Menozzi M.G., Strocchi A.* The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990; 98: 302–309.
15. *Riordan S.M., McIver C.J., Walker B.M., Duncombe V.M., Bolin T.D., Thomas M.C.* The lactulose hydrogen breath test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1795–1803.
16. *Singh V.V.* Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnoses and treatment. *Curr Gastroenterol Reports* 2003; 5: 365–372.
17. *Kopasova M.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (24): 2978–2990.
18. *Thabane M., Kottachchi D., Marshall J.* Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 535–544.
19. *Collins S.* A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 2078–2080.
20. *Gonsalkorale W., Perrey C., Pravica V.* Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52: 91–93.
21. *Van der Veek P., van den Berg M., de Kroon Y.* Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2510–2516.
22. *Schoepfer A., Schaffer T., Seibold-Schmid B.* Antibodies to flagellin indicate reactivity to bacterial antigens in IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1110–1118.
23. *Ivson S., Steiner T.* Anti-flagellin antibodies in irritable bowel syndrome: another attack on our commensals? *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1081–1085.
24. *Langhorst J., Junge A., Rueffer A.* Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 404–410.
25. *Brint E., MacSharry J., Fanning A.* Differential expression of toll-like receptors (TLRs) in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 329–336.
26. *Bradley H., Wyatt G., Bayliss C., Hunter J.* Instability in the faecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 1987; 23: 29–32.
27. *Si J., Yu Y., Fan Y., Chen S.* Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1802–1805.
28. *Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M.* Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2441–2449.
29. *Malinen E., Rinttilä T., Kajander K.* Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 373–382.
30. *Matto J., Maunuksele L., Kajander K.* Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome — a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43: 213–222.
31. *Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Makivuokko H.* The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24–33.
32. *Codling C., O'Mahony L., Shanahan F.* A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 392–397.



---

## Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника

Д.м.н. О.В. КНЯЗЕВ\*, к.м.н. А.А. ЧУРИКОВА

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы

### Anti-cytokine therapy and the quality of life in the patients presenting with inflammatory intestinal disorders

O.V. KNYAZEV\*, A.A. CHURIKOVA

State Budgetary Medical Facility «Moscow Clinical Research and Practical Centre», Moscow Health Department

---

**Цель исследования** — изучить качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) с учетом пола и возраста и его динамику под влиянием биологической и стандартной терапии. **Материалы и методы.** Исследование качества жизни с помощью опросника SF-36 проведено у 58 больных ВЗК: 23 (39,6%) пациента страдали болезнью Крона, 35 (60,4%) — язвенным колитом. Легкие симптомы ВЗК были у 3 (5,2%) пациентов, средние — у 34 (58,6%), тяжелые — у 21 (36,2%); внекишечные проявления имелись у 14 (24,1%) больных. В группу тестирования вошли 27 (46,6%) мужчин и 31 (53,4%) женщина. Средний возраст составил  $38,2 \pm 1,2$  года, распределение по возрастным группам было следующим: 18—24 года — 14 (24,1%) больных; 25—44 года — 29 (50,0%); 45 лет и более — 15 (25,9%). Через год были повторно опрошены 31 больной после стандартной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероидами и 27 больных, получавших лечение инфликсимабом (ИНФЛ). **Результаты.** Исходно у всех обследованных больных качество жизни оказалось сниженным по всем шкалам опросника, включая негативные изменения в психоэмоциональной и социальной сферах. Под влиянием терапии наблюдалась тенденция к улучшению большинства показателей качества жизни, более выраженная у больных, получавших терапию ИНФЛ. Выявлены гендерные различия показателей качества жизни. Сделан вывод о необходимости участия психологов и психотерапевтов в ведении и лечении больных ВЗК совместно с гастроэнтерологом.

*Ключевые слова:* биологическая терапия, болезнь Крона, инфликсимаб, воспалительные заболевания кишечника, качество жизни, язвенный колит.

**Objective of the study:** To evaluate the quality of life (QL) for the patients presenting with inflammatory intestinal disorders (IID) taking into consideration their age and gender as well as dynamics of the disease under the influence of biological and standard therapy. **Materials and methods.** A total of 58 patients with IID were interviewed with the use of the SF-36 questionnaire including 23 (39.6%) ones suffering from Crohn's disease and 35 (60.4%) with ulcerative colitis. Mild symptoms of inflammatory intestinal disorders were documented in 3 (5.2%) patients, moderately severe symptoms in 34 (58.6%), and severe symptoms in 21 (36.2%). Extraintestinal manifestation took place in 14 (24.1%) patients. The patients included in the study were 27 (46.6%) men and 31 (53.4%) women. The mean age of the patients was  $38.2 \pm 1.2$  years. The group of the patients aged from 18 to 24 years was comprised of 14 (24.1%) subjects, the group of the patients at the age from 25 to 44 years consisted of 29 (50.0%) subjects, and group 3 of the patients aged 45 and more years included 15 (25.9%) subjects. Thirty one patients were interviewed again one year after the standard treatment with the use of preparations of 5-aminosalicylic acid and glucocorticoids, 27 patients were questioned repeatedly after infliximab (INFL) therapy. **Results.** Prior to the onset of the study, all the patients exhibited subnormal QL characteristics based on all the scales of the SF-36 questionnaire including negative changes in the psychoemotional and social spheres. The treatment induced a positive tendency toward the improvement of all parameters of the quality of life that was especially well apparent in the patients given INFL therapy. These changes were shown to be related to the patients' gender. It is concluded that the management of the patients presenting with inflammatory intestinal disorders requires participation not only of gastroenterologists but also of psychologists and psychotherapists.

*Key words:* biological therapy, Crohn's disease, infliximab, inflammatory intestinal disorders, quality of life, ulcerative colitis.

---

Критериями оценки состояния здоровья человека и эффективности лечения являются физикальные данные, результаты функциональных тестов, лабораторные показатели. При такой хронической патологии, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), когда болезнь протекает длительно, с периодами обострений и ремиссий, одной из главных целей лечения становится достижение достойного качества жизни больного, а важным показателем здоровья — оценка пациентом своего состояния.

Словосочетание «качество жизни» трактуют по-разному, однако в медицине качество жизни тради-

ционно связывают с понятием здоровья, изучая его изменения при разных заболеваниях. Качество жизни — интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии и способности адаптироваться к проявлениям болезни [1]. В современной зарубежной медицине широкое распространение получил термин «качество жизни, связанное со здо-

---

\*e-mail: oleg7@bk.ru

ровьем» [2]. Разработка методов оценки качества жизни больных началась еще в 60-е годы XX столетия, а уже с 1970-х годов оценка качества жизни стала широко использоваться не только в научных исследованиях, но и в практической медицине стран Западной Европы и США. Изучение качества жизни позволяет решать задачи, связанные с оценкой эффективности новых терапевтических направлений при различных заболеваниях, а также разрабатывать оптимальные схемы лечения и реабилитационные программы с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного.

В последние годы оценка качества жизни проводится практически во всех областях медицины: насчитывается свыше 50 тыс. публикаций с сообщениями о ее результатах. Метод исследования признан высокоинформативным, чувствительным и экономичным.

В гастроэнтерологии оценка качества жизни стала использоваться лишь в 90-х годах прошлого века [3], а количество исследований, посвященных изучению качества жизни больных ВЗК, крайне невелико [4, 5].

Между тем в мире отмечается увеличение заболеваемости ВЗК, особенно у лиц молодого трудоспособного возраста, растет частота осложненных форм язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), приводящих к ранней инвалидизации. Неэффективность консервативной терапии ЯК и БК (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость), кишечные осложнения ВЗК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения служат показаниями к хирургическому лечению.

У больных ВЗК, перенесших оперативные вмешательства, значительно страдает качество жизни. Это особенно актуально для пациентов с БК, так как даже при полном удалении всех измененных отделов кишечника хирургическое вмешательство не приводит к полному излечению заболевания, а после операции по поводу БК требуется проведение противорецидивной терапии [6, 7]. В зависимости от сочетания факторов риска, а также от эффективности ранее проводившейся после операции противорецидивной терапии больные распределяются на группы с различным риском послеоперационного обострения. В соответствии с группой риска назначается противорецидивная терапия, которая включает также генно-инженерные биологические препараты: инфликсимаб (ИНФЛ), адалимумаб, цертолизумаб пегол [8, 9]. Это делает проблему не только медицинской, но и социальной.

Вследствие данного обстоятельства представляется необходимой оценка качества жизни больных ЯК и БК как на этапе обострения заболевания, так и

в период ремиссии. Исследование качества жизни этого контингента больных может способствовать улучшению контакта между врачом и пациентом, выявлению вклада заболевания в физическое, психологическое и социальное благополучие пациента, повышению эффективности проводимой терапии на разных стадиях заболевания и может использоваться в разработке схем лечения и реабилитационных программ на основе принципа индивидуального подхода к больному [10].

С целью изучения качества жизни как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях широко используют общие опросники, например, SF-36 Health Status Survey, МНР-Ноттингемский профиль здоровья [11, 12], опросники для больных ВЗК (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ), по определению качества жизни больных, перенесших хирургическое вмешательство (OAS), для проведения фармакоэкономических расчетов [13].

Стандартный опросник SF-36 Health Status Survey [14] относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни больных с различной патологией. Он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований и нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В этих странах были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту) [18]. Апробация методики в нашей стране была выполнена Институтом клиничко-фармакологических исследований (Санкт-Петербург).

Целью настоящей работы было изучение качества жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) с учетом пола и возраста и его динамики под влиянием антицитокиновой и стандартной терапии.

## Материалы и методы

Среди 65 больных ВЗК на базе отделения патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения Москвы проводили анкетирование методом интервью с применением неспецифического опросника для оценки качества жизни (SF-36).

Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал. Шкалы, в свою очередь, группируются в два показателя: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». «Физический компонент здоровья» (Physical Health, PH) составляют шкалы «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «интенсивность боли», «общее состояние здоровья».

В «психологический компонент здоровья» (Mental Health, MH) входят шкалы «психическое здоровье», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «социальное функционирование», «жизненная активность». Оценки по каждой шкале могут составлять от 0 и 100 баллов, максимальное значение соответствует полному здоровью.

Показатели, оцениваемые по опроснику SF-36:

1) физическое функционирование (Physical Functioning, PF) — степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок;

2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP), — влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность;

3) интенсивность боли (Bodily Pain, BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома;

4) общее состояние здоровья (General Health, GH) — оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;

5) жизненная активность (Vitality, VT) — ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным;

6) социальное функционирование (Social Functioning, SF) — степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение);

7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE), — степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности;

8) психическое здоровье (Mental Health, MH), характеризующее настроение, наличие/отсутствие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие значения свидетельствуют о депрессивных, тревожных переживаниях, психическом неблагополучии [16].

Обработку данных опросника SF-36 проводили в соответствии с инструкцией Клинико-фармакологические исследования компании «Эвиденс». Результаты представлены в виде оценок в баллах по восьми шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Через год провели анкетирование 31 больного после терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероидами (ГКС) и 27 больных, получавших терапию ИНФЛ. Среди 58 пациентов с ВЗК, составивших группу исследования качества жизни, мужчин было 27 (46,6%), женщин — 31 (53,4%). Средний возраст больных составил 36 лет (38,2±1,2 года). Распределение больных по возрастным группам было следующим: 18—24 го-

да — 14 (24,1%) пациентов; 25—44 года — 29 (50,0%); 45 лет и более — 15 (25,9%). БК страдали 23 (39,6%) пациента, а 35 (60,4%) — ЯК. Средняя продолжительность заболевания опрошенных лиц составила 8 лет. Легкую степень тяжести симптомов ВЗК (по Best и Truelove) отмечали у 3 (5,2%) пациентов, среднюю — у 34 (58,6%), тяжелую — у 21 (36,2%); внекишечные проявления имели 14 (24,1%) больных.

Для проверки статистической значимости изменений тех или иных показателей экспериментов использовали непараметрический критерий Вилкоксона [17]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Спектр жалоб, предъявляемых больными ВЗК при беседе, оказался весьма широким: помимо специфических кишечных проблем, пациенты указывали на общую слабость, недомогание, быструю утомляемость, различные нарушения сна, проблемы с утренним подъемом, подавленное настроение, депрессию, частичную или полную нетрудоспособность, сексуальные нарушения и так далее.

В исследуемой группе больных в период обострения заболевания качество жизни было снижено в 100% случаев по всем показателям: физическим, эмоциональным и социальным (табл. 1). Физическое функционирование (PF) составило в среднем  $41,4 \pm 2,2$  балла. Низкие показатели по этой шкале свидетельствовали о том, что физическая активность больных значительно ограничивалась состоянием их здоровья. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), составило  $8,2 \pm 1,7$  балла, что указывало на значительное ограничение повседневной деятельности, включая работу по дому и вне дома, физическим состоянием больных. Низкие показатели шкалы интенсивности боли (BP) ( $28,5 \pm 1,5$  балла) свидетельствовали о том, что болевой синдром также значительно ограничивал активность больных. Общее состояние здоровья (GH), т.е. оценка больными состояния своего здоровья в настоящий момент и перспектив лечения, составило  $14,2 \pm 1,4$  балла, жизненная активность (VT) —  $10,9 \pm 1,4$  балла. Низкие баллы ассоциировались с утомлением пациентов, негативным отношением к социальному проявлению своей жизнедеятельности. Социальное функционирование (SF) было оценено в среднем в  $40,5 \pm 1,4$  балла, что означало значительное ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния, существенное сокращение времени, проводимого с близкими. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), составило  $16,3 \pm 2,4$  балла: это свидетельствовало об уменьшении объема работы и снижении ее качества, обу-

Таблица 1. Динамика показателей неспецифического опросника SF-36 в зависимости от метода терапии

Показатель	Балльная оценка		
	до лечения (n=58)	после лечения	
		ГКС (n=31)	ИНФЛ (n=27)
Общее состояние здоровья	14,2±1,4	24,5±2,8*	43,7±4,8**
Физическое функционирование	41,4±2,2	63,5±1,8*	88,1±2,6**
Физическое состояние	8,2±1,7	22,5±4,2*	91,5±4,3**
Эмоциональное состояние	16,3±2,4	21,9±2,9*	90,2±3,9**
Социальное функционирование	40,5±1,4	41,0±1,8	46,8±1,0**
Интенсивность боли	28,5±1,5	53,7±2,1*	86,4±3,7**
Жизненная активность	10,9±1,4	32,1±2,9*	83,0±2,7**
Психическое здоровье	15,3±1,6	39,5±3,2*	80,1±2,9**

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ГКС — глюкокортикостероиды; ИНФЛ — инфликсимаб. \* —  $p < 0,05$  при сравнении с исходным уровнем (до лечения); \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами больных, принимавших ГКС и ИНФЛ.

Таблица 2. Динамика показателей неспецифического опросника SF-36 в зависимости от пола

Показатель	Балльная оценка					
	до лечения		после лечения			
			ГКС		ИНФЛ	
	муж. (n=27)	жен. (n=31)	муж. (n=15)	жен. (n=16)	муж. (n=12)	жен. (n=15)
Общее состояние здоровья	16,4±1,5	32,7±2,0*	31,8±3,1	17,6±3,9**	45,2±5,7	42,5±6,5
Физическое функционирование	38,1±3,3	19,2±2,0	68,7±2,5	58,7±1,9	91,2±3,2	85,6±3,9
Физическое состояние	8,0±2,1	14,1±1,9	28,3±6,4	17,2±5,4**	87,5±5,7	76,7±6,2
Эмоциональное состояние	19,7±3,4	32,2±1,8*	29,5±3,0	14,9±4,3**	86,2±7,5	93,4±3,5***
Социальное функционирование	43,8±1,9	30,5±1,2*	47,6±2,5	34,7±1,4**	47,0±1,6	48,6±1,4
Интенсивность боли	24,9±2,0	17,6±1,5	51,6±2,6	55,7±3,3	91,2±4,4	82,5±4,8
Жизненная активность	11,7±2,0	13,8±1,2	38,3±3,2	26,3±4,5	84,2±3,2	82,1±4,3
Психическое здоровье	16,2±2,4	13,3±1,6	48,8±3,3	34,5±5,2	83,0±3,2	79,2±4,6

Примечание. муж. — мужчины, жен. — женщины; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между мужчинами и женщинами в период обострения; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между мужчинами и женщинами в период ремиссии в группе больных, принимавших ГКС; \*\*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между мужчинами и женщинами в период ремиссии в группе больных, принимавших ИНФЛ.

словленном ухудшении эмоционального состояния. Низкий уровень психического здоровья (МН) ( $15,3 \pm 1,6$  балла) указывал на наличие депрессивных, тревожных переживаний, психического неблагополучия.

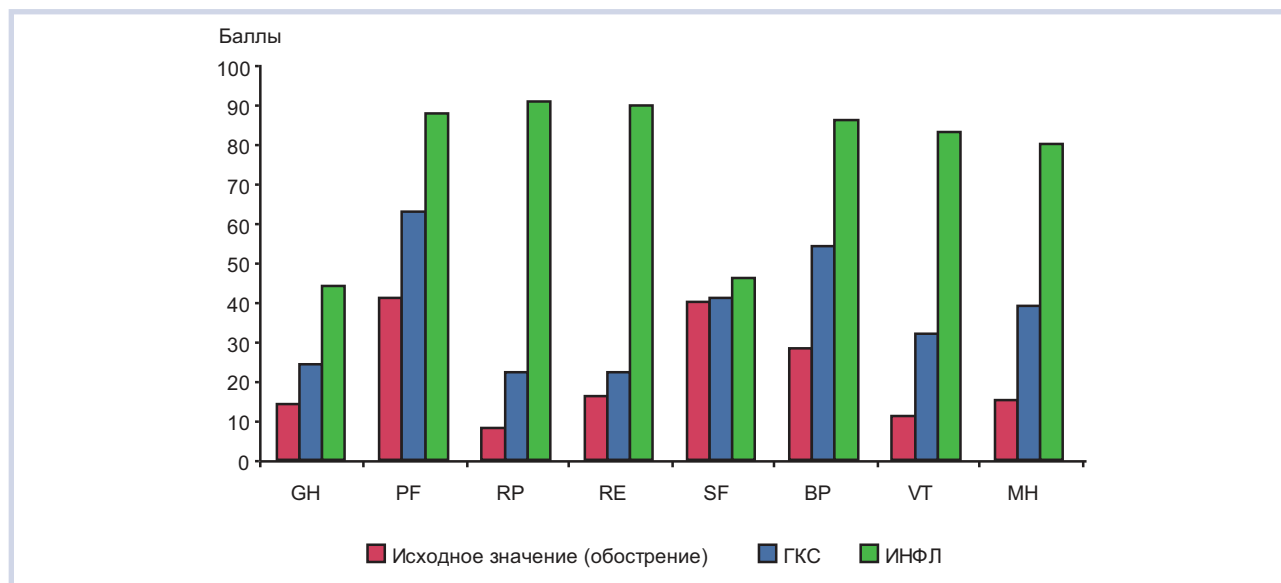
Как видно из табл. 1, на фоне противовоспалительной терапии, направленной на достижение ремиссии, у больных ВЗК отмечалось статистически значимое повышение показателей качества жизни ( $p < 0,05$ ) во всех группах и по всем шкалам, кроме социального функционирования в группе ГКС:  $41,0 \pm 1,8$  балла против исходных  $40,5 \pm 1,4$  балла ( $p > 0,05$ ). При сравнении качества жизни в зависимости от метода терапии (ГКС или ИНФЛ) по показателю «физический компонент здоровья» было выявлено статистически более значимое улучшение у больных, получавших биологическую терапию ИНФЛ, по сравнению с таковым у пациентов, принимавших ГКС. По показателю «психологический компонент здоровья» отмечались аналогичные изменения. Таким образом, уровни всех показателей в группе больных, получавших ИНФЛ, были статистически значимо выше, чем в группе получавших ГКС.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что качество жизни больных ВЗК значительно

выше в группе больных, получающих биологическую терапию. Длительный прием больших доз ГКС, боязнь возможных побочных эффектов и осложнений приводит к выраженным изменениям в психоэмоциональной сфере и, как следствие, к ухудшению качества жизни.

По уровню жизненной активности и психическому здоровью по большинству показателей отмечалась статистически значимая разница между группами больных, получавших ГКС и ИНФЛ (см. рисунок).

По ряду показателей качества жизни имеются различия между мужчинами и женщинами с ВЗК, так как существует большое количество гендерных стереотипов, обуславливающих поведение мужчин и женщин как в период обострения заболевания, так и в ходе лечения. При гендерном анализе выявлено, что в период обострения ВЗК мужчины значительно выше, чем женщины, оценивают качество своей жизни в социальной сфере: уровень социального функционирования у мужчин и женщин составил  $43,8 \pm 1,9$  и  $30,5 \pm 1,2$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом оценка больными женщинами своего состояния здоровья и перспектив лечения была выше:  $32,7 \pm 2,0$  против  $16,4 \pm 1,5$  балла у мужчин ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у женщин эмоциональное состояние в



Оценка качества жизни с применением неспецифического опросника SF-36 в группах больных воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от метода терапии.

\* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами больных, получавших ГКС и ИНФЛ.

меньшей степени мешало выполнению работы или другой повседневной деятельности:  $32,2 \pm 1,8$  против  $19,7 \pm 3,4$  балла у мужчин ( $p < 0,05$ ). В целом можно констатировать, что выявленные физиологические и поведенческие реакции больных ВЗК в период обострения заболевания не являются строго специфичными для мужчин и женщин (табл. 2).

На фоне проведения противовоспалительной терапии ГКС у мужчин отмечалось статистически значимое повышение показателей качества жизни по всем шкалам ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2). Показатель оценки общего состояния здоровья составил  $31,8 \pm 3,1$  балла против  $16,4 \pm 1,5$  балла в период обострения заболевания. У женщин прием ГКС привел к снижению оценки состояния своего здоровья и перспектив лечения на момент опроса с  $32,7 \pm 2,0$  до  $17,6 \pm 3,9$  балла, ухудшению эмоционального состояния с  $32,2 \pm 1,8$  до  $14,9 \pm 4,3$  балла, это могло быть обусловлено «стероидофобией», а иногда отказом больных от использования любых гормональных средств. Страх перед применением стероидных препаратов является главной причиной низкого комплайенса (46%), что актуально для большинства больных с аутоиммунными заболеваниями [14].

Таким образом, необходимо еще раз отметить, что длительный прием больших доз гормональных препаратов неблагоприятно сказывается на качестве жизни больных ВЗК.

При сравнении показателей «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» регистрировалось статистически значимое повышение качества жизни у больных, получавших биологическую терапию, в сравнении с группой больных, принимавших ГКС.

Улучшение показателя «физический компонент здоровья» положительно отражалось на психологической и эмоциональной составляющей оценки самочувствия. Оценка эмоционального состояния у женщин, получавших ИНФЛ, составила  $93,4 \pm 3,5$  балла, что было статистически значимо выше, чем у мужчин —  $86,2 \pm 7,5$  балла ( $p < 0,05$ ). Данное обстоятельство может быть расценено как проявление более позитивного настроения у женщин на перспективы лечения и достижение длительной ремиссии заболевания.

Все показатели опросника, как отмечалось ранее, статистически значимо выше в группах мужчин и женщин, которые получали ИНФЛ, по сравнению с группой получавших ГКС. Уровень жизненной активности и психического здоровья оказался выше у мужчин и женщин, получавших ИНФЛ ( $p < 0,05$ ). По всей видимости, это связано с более высокими ожиданиями от результатов проводимой терапии.

Респонденты мужского пола после лечения стали чувствовать себя лучше физически (редуцировалась или исчезла симптоматика, появились энергия, бодрость, улучшился сон, уменьшился физический дискомфорт). Однако психологическая и эмоциональная составляющая (улучшение когнитивных функций, появление положительных эмоций, снижение интенсивности и накала отрицательных переживаний, более позитивное отношение к себе и окружающим) имела более высокие значения у женщин, получавших биологическую терапию. Показатели, оценивающие социальную активность больных ВЗК в целом, были сопоставимы у мужчин и женщин, получавших ИНФЛ: повысилась работоспособность, способность выполнять повседневные дела, снизилась зависимость от лекарств, произош-

Таблица 3. Динамика показателей неспецифического опросника SF-36 в зависимости от возраста

Показатель	Балльная оценка								
	до лечения			после лечения					
	18—24 (n=14)	25—44 (n=29)	45—60 (n=15)	ГКС		ИНФЛ			
			18—24 (n=5)	25—44 (n=18)	45—60 (n=8)	18—24 (n=9)	25—44 (n=11)	45—60 (n=7)	
Общее состояние здоровья	17,4±2,8	14,4±1,9	10,4±1,9*	25,2±7,4	26,1±3,5	24,8±7,6	55,7±8,7		43,6±10,0
Физическое функционирование	37,4±5,6	43,0±2,9	42,5±3,7	66,0±6,4	63,6±2,2	65,0±3,6	89,4±3,9		94,3±3,8
Физическое состояние	1,2±1,1*	12,8±2,7	6,2±3,4	20,0±12,4	26,4±5,5	20,8±10,0	80,5±6,9		96,4±3,6
Эмоциональное состояние	8,0±3,9*	21,0±3,7	14,1±4,4	20,4±8,3	24,5±3,7	22,7±7,1	85,3±9,7		100,0±0,0***
Социальное функционирование	45,4±1,8	39,5±2,4	36,7±2,1	45,2±6,4	41,2±2,4	40,0±2,0	46,0±2,0	46,7±1,7	48,3±1,7
Интенсивность боли	28,8±3,3	26,1±2,4	33,6±1,9	49,6±4,2	55,1±2,7	55,5±6,7	95,3±3,2	76,5±6,3***	90,3±4,7
Жизненная активность	13,3±4,0	9,0±1,6	10,8±1,7	32,0±8,4	32,2±4,0	37,5±4,2	84,4±3,3	77,0±5,0***	90,7±4,4
Психическое здоровье	16,6±4,0	14,3±2,2	15,0±2,1	36,8±9,4**	40,0±4,4	46,0±1,7	79,5±4,8	77,8±4,4	87,4±6,5

Примечание. \* —  $p < 0,05$  при сравнении внутри возрастных групп в период обострения; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении внутри возрастных групп в период ремиссии в группе ГКС; \*\*\* —  $p < 0,05$  при сравнении внутри возрастных групп в период ремиссии в группе ИНФЛ.

ли улучшения в сфере межличностного и социального функционирования и, как результат, появилось субъективное ощущение улучшения общего качества жизни и состояния здоровья.

Нами отмечены различия в показателях качества жизни у пациентов в зависимости от возраста (табл. 3). Более низкие средние значения качества жизни в период обострения регистрировались у пациентов старшей возрастной группы (45 лет и более) по большинству исследуемых шкал в сравнении с группой больных молодого возраста (18—24 года) и в средней возрастной категории (25—44 года). Это связано с максимальной социальной активностью данной возрастной группы больных, их устоявшимся статусом в обществе, семье и, как следствие, тревогой за свою трудовую деятельность как наиболее важное и субъективно ценное достижение в жизни.

Минимальный показатель жизненной активности (9,0±1,6 балла) отмечался в группе лиц в возрасте от 25 до 44 лет и был связан с максимальной концентрацией внимания на своем состоянии здоровья и настроением на полное излечение от заболевания, чтобы занять достойное место в общественной жизни. Крайне низкое значение физического состояния (1,2±1,1 балла) в группе больных от 18 до 24 лет может быть связано с самоограничениями в физической деятельности из-за страха развития непрерывного и рецидивирующего заболевания. Именно в этой возрастной группе отмечается максимальная частота отказа от получения инвалидности — более 50%. Таким образом, в период обострения ЯК и БК во всех возрастных группах наблюдается снижение всех показателей качества жизни, в целом они были сопоставимы.

Противовоспалительная терапия способствует повышению качества жизни больных во всех возрастных группах. Однако имелись статистически значимые различия между группами в зависимости от метода терапии и некоторые различия внутри возрастных групп. У больных, которые получали ГКС (1-я группа), средний индекс качества жизни сопо-

ставим во всех возрастных группах; диапазон его составил от 20,0±12,4 до 66,0±6,4 балла. Обращает на себя внимание низкий показатель психического здоровья у больных в возрасте 18—24 лет: 36,8±9,4 балла против 40,0±4,4 балла в группе 25—44 лет и 46,0±1,7 балла в группе больных в возрасте от 45 до 60 лет. Наличие ЯК или БК в молодом возрасте свидетельствуют о существовании депрессивных, тревожных переживаний за свое будущее, а также беспокойства, связанного с возможными осложнениями от приема препаратов.

Показатель общего состояния здоровья у больных, получавших ИНФЛ, в возрастной группе 18—24 лет составил 55,7±8,7 балла, 25—44 лет — 34,1±3,5 балла, 45—60 лет — 43,6±10,0 балла. По данному показателю в среднем значимой разницы не отмечалось ( $p > 0,05$ ). Более низкий показатель у лиц от 25 до 44 лет, получавших ИНФЛ, вероятно, был связан с тем, что у данной категории больных ВЗК имел наиболее неблагоприятное течение с частыми рецидивами и внекишечными проявлениями (гангренозная пиодермия, бронхолиты, первичный склерозирующий холангит и пр.). Такой показатель, как физическое функционирование у пациентов, получавших ИНФЛ, был статистически значимо выше, чем у лиц, принимавших ГКС ( $p < 0,05$ ).

Максимально высокий показатель эмоционального состояния (100,0±0,0 балла) отмечен в группе больных в возрасте 45 лет и старше, получавших ИНФЛ. Больные с длительным анамнезом ВЗК, которые на протяжении многих лет получали ГКС, препараты 5-АСК, имеют высокую степень доверия к новому зарегистрированному препарату и высокий положительный эмоциональный настрой на достижение скорой и продолжительной ремиссии заболевания. Уровень жизненной активности несколько ниже в группе больных, получавших культуру клеток (сопоставим внутри группы), чем у пациентов, находившихся на лечении генно-инженерными моноклональными антителами. Это связано с частотой введе-

ния ИНФЛ (каждые 8 нед) и более высокими ожиданиями от результатов проводимой терапии. Показатели, оценивающие социальную активность больных ВЗК в целом, были сопоставимы у лиц всех возрастов как в группе МСК, так и в группе ИНФЛ.

Все показатели качества жизни у больных ВЗК всех возрастных групп, получавших биологическую терапию моноклональными антителами, были статистически значимо выше, чем в группе больных, получавших стандартную противовоспалительную терапию ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

Изучение качества жизни у больных ВЗК позволяет раскрыть многоплановую картину болезни; помогает понять, что традиционные критерии оценки терапевтической эффективности, опирающиеся только на лабораторные и инструментальные показатели, отражают лишь физическую составляющую картины болезни, тогда как изучение качества жизни дает представление об основных сферах жизнедеятельности пациента (физической, психологической, эмоциональной, социальной).

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ВЗК заболевание влияет не только на организм, но и на образ жизни в целом. Следовательно, оценка качества жизни пациентов в ходе лечения является важным компонентом ведения больного и дает информацию о физическом, психическом и социальном состоянии пациента, что очень важно в оценке эффективности терапии и трудовой реабилитации пациента.

Результаты тестирования демонстрируют, что у всех больных ВЗК (в 100% случаев), во всех возраст-

ных группах в момент обострения наблюдается снижение качества жизни по всем исследуемым шкалам, происходят изменения в психоэмоциональной и социальной сферах жизни. В динамике — на фоне проведения терапии и в период полной клинико-эндоскопической ремиссии — отмечается тенденция к росту большинства показателей качества жизни, однако они различаются по группам в зависимости от метода терапии. Полученные результаты свидетельствуют о более высоком качестве жизни у больных ВЗК, которые получали биологическую терапию ИНФЛ, чем у больных, получавших стандартную противовоспалительную терапию. Оценка качества жизни имеет гендерные особенности: выявлены существенные различия показателей качества жизни у мужчин и женщин в период проведения терапии, что требует разработки программ психологической реабилитации как для мужчин, так и для женщин еще до начала лечения.

Данные нашего исследования свидетельствуют о необходимости проведения не только адекватной противовоспалительной терапии, но и социальной адаптации, психологической коррекции больных ВЗК. Оценку качества жизни необходимо использовать в разработке схем лечения и реабилитационных программ больных ВЗК, а кроме того, данный способ может быть использован в качестве критерия эффективности применения новых методов терапии. Мы, как и большинство исследователей, считаем, что, наряду с гастроэнтерологом, в ведении и лечении больных ЯК и БК должны участвовать психолог и психотерапевт. Это дает возможность наиболее полно оценить качество жизни каждого больного, провести коррекцию лечения и прогнозировать клиническое течение заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гольшова С.В. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2007.
2. Гольшова С.В. Качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Гастроэнтерология 2004; 1: 96—97.
3. Гольшова С.В., Григорьева Г.А. Качество жизни как критерий эффективности ведения больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Врач 2005; 7: 15—17.
4. Недошвин А.О., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н., Варшавский С.Ю. и др. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2000; 4: 148—151.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследования качества жизни в клинической медицине. Вестн Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2006; 1 (1): 96—99.
6. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. А.А. Новик, Т.И. Ионова. СПб 2002.
7. Серёда В.П., Сеустов А.С. Анализ поддерживающей терапии у больных, госпитализированных с обострением бронхиальной астмы: данные 6-летнего наблюдения. Клиническая медицина 2005; 83 (2): 36—41.
8. Peyrin-Biroulet L., Deltenre P., Ardizzone S., D'Haens G. et al Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009; 104 (8): 2089—2096.
9. Beusterien K.M., Steinwald B., Ware J.E. Jr. Usefulness of the SF-36 Health Survey in measuring health outcomes in the depressed elderly. J Geriatr Psychiat Neurol 1996; 9 (1): 13—21.
10. Bowling A., Bond M., Jenkinson C., Lamping D.L. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and Oxford Healthy Life Survey. J Public Health Med 1999; 21 (3): 255—270.
11. Gabriel S.E., Kneeland T.S., Melton L.J. 3rd, Moncur M.M. et al. Health-related quality of life in economic evaluations for osteoporosis: worse values should we use? Med Decis Making 1999; 19 (2): 141—148.
12. Regueiro M., Schraut W., Baidoo L., Kip K.E. et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009; 136 (2): 441—450.
13. Loftus E.V. Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004; 126 (6): 1504—1517.
14. Ruigeerts P., Geboes K., Vantrappen G., Beys J. et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990; 99 (4): 956—963.
15. Richards D.M., Irving M.H. Irving Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. Gut 1997; 40 (2): 218—222.
16. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health survey manual and interpretation guide. Boston 1993.
17. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston 1994.
18. Wilcoxon F. Individual comparisons by Ranking methods. Biometrics Bulletin 1945; 1 (6): 80—83.

## Вариабельность клинико-лабораторных и инструментальных результатов обследования у больных циррозом печени различной этиологии

Д.М.Н. К.Р. ДУДИНА<sup>1\*</sup>, Д.М.Н., доц. О.О. ЗНОЙКО<sup>1</sup>, К.А. ЦАРУК<sup>2</sup>, К.М.Н. С.А. ШУТЬКО<sup>1</sup>, В.В. ОГАРЕВ<sup>1</sup>, Н.О. БОКОВА<sup>1</sup>, К.С. СКРУПСКИЙ<sup>1</sup>, Д.М.Н., проф., акад. РАН Н.Д. ЮШУК<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; <sup>2</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения Москвы

### Variability of clinical, laboratory, and instrumental results of the examination of the patients presenting with liver cirrhosis of different etiology

K.R. DUDINA<sup>1\*</sup>, O.O. ZNOIKO<sup>1</sup>, K.A. TSARUK<sup>2</sup>, S.A. SHUT'KO<sup>1</sup>, V.V. OGAREV<sup>1</sup>, N.O. BOKOVA<sup>1</sup>, K.S. SKRUPSKY<sup>1</sup>, N.D. YUSHCHUK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University», Russian Ministry of Health; <sup>2</sup>State Budgetary Medical Facility «Infectious Clinical Hospital No 1», Moscow Health Department

**Цель исследования** — анализ клинических проявлений цирроза печени (ЦП) и оценка частоты выявления классических критериев диагноза в зависимости от этиологического фактора. **Материалы и методы.** Включены 273 пациента с ЦП различной этиологии. Проводилось УЗИ органов брюшной полости в режиме «серой шкалы», эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для оценки состояния вен пищевода. Определение маркеров вирусных гепатитов В, С и D проводилось методами ИФА, хемилюминесценции, ПЦР; антител к ВИЧ и аутоантител (ANA, AMA) — методом ИФА. **Результаты.** ЦП различной этиологии чаще регистрировался у лиц мужского пола. Средний возраст от 51 года и более регистрировался в различных группах с частотой от 46,4 до 56,4%. Повод для госпитализации в 81% случаев — декомпенсация заболевания; у части пациентов ЦП диагностирован либо случайно при обследовании, либо в связи с дебютом данного заболевания. Основные проявления ЦП вирусной и алкогольной этиологий — астеновегетативный, диспепсический и отечно-асцитический синдромы. При криптогенном ЦП в 61,3% случаев поводом для госпитализации были кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Признаки портальной гипертензии выявлялись только у 1/3 пациентов по данным УЗИ и в 86% случаев по данным ЭГДС. **Заключение.** Выявленные различия в клинико-лабораторной картине ЦП различной этиологии, отсутствие у части больных данных о наличии портальной гипертензии при УЗИ и ЭГДС на фоне уже сформировавшегося ЦП свидетельствуют о необходимости совершенствования методов ранней диагностики ЦП.

*Ключевые слова:* цирроз печени, HBV, HCV, алкоголь.

**Objective of the study:** Analysis of the clinical manifestations of liver cirrhosis (LC) and evaluation of the frequency of occurrence of the classical diagnostic criteria depending on the etiological factors underlying the pathology of interest. **Materials and methods.** The study included 273 patients presenting with liver cirrhosis of different etiology. They underwent the ultrasound examination of abdominal organs in the «gray scale» regime and esophagogastroduodenoscopy (EGDS) for the evaluation of the state of oesophageal veins. The markers of viral hepatitis B, C, and D were detected with the use of immunofluorescence assay (IFA), hemiluminescent technique, PCR, anti-HIV antibodies, antinuclear and antimitochondrial antibodies (IFA). **Results.** Liver cirrhosis of different etiology was most frequently diagnosed in men. The mean age from 51 years and older was recorded in different groups of the patients with a frequency from 46.4% to 56.4%. The immediate cause for hospitalization in 81% of the cases was decompensation of the disorder; in certain patients, liver cirrhosis was diagnosed either accidentally during a routine medical examination or based on the characteristic clinical symptoms associated with the onset of the disease. The main manifestations of LC of viral and alcoholic etiology included asthenovegetative, dyspeptic, and oedematous-ascytic syndromes. In the case of cryptogenic liver cirrhosis, the principal cause of hospitalization was hemorrhage in the upper segments of the gastrointestinal tract 61.3%. The signs of portal hypertension were revealed only in one third of the patients by the ultrasound study and in 86% by EGDS. **Conclusion.** The differences between the clinical and laboratory picture of liver cirrhosis of different etiology and the failure to detect portal hypertension in certain patients as documented by ultrasound studies and EGDS despite well developed LC suggest the necessity of further improvement of the methods for early diagnostics of liver cirrhosis.

*Key words:* liver cirrhosis, viral hepatitis B, viral hepatitis C, alcohol.

Как известно, цирроз печени (ЦП) является неблагоприятным исходом хронических заболеваний печени (ХЗП), приводящим к инвалидизации пациентов. Данная патология является социально-экономической проблемой для большинства стран, что обусловлено повсеместной распространенностью

основных этиологических факторов ЦП, таких как гепатотропные вирусы (HBV, HCV, HDV) и рост потребления алкоголя [1, 2].

\*e-mail: dudinakr@mail.ru



Для выработки лечебно-диагностической тактики необходимо, в первую очередь, определение этиологии ЦП. Благодаря молекулярно-генетическим и серологическим методам исследования, выявление ХЗП вирусной этиологии не представляет сложности. Диагностика поражения печени алкогольной этиологии достаточно сложна, так как в большинстве случаев пациенты скрывают злоупотребление алкоголем. В связи с этим, в ряде случаев пациентам, злоупотребляющих алкоголем, диагностируется алиментарный ЦП. Постановка этиологического диагноза ЦП, связанного со злоупотреблением алкоголя, возможна тогда, когда официально врачом-наркологом диагностирован «хронический алкоголизм». Между тем диагностика хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), в отличие от хронического алкоголизма, возможна без участия врача-нарколога. Существует экспресс-диагностика хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля с помощью разработанной методики, основанной на трех тестах [3]. Метод высокочувствителен, специфичен, кроме того, позволяет в течение 5—10 мин выявить объективные физические признаки ХАИ, которые легко определяются при внешнем осмотре. Однако эта методика не используется врачами широко в рутинной практике, в связи с этим диагностика алкогольного поражения печени затруднена.

Нередко в клинической практике лечащие врачи сталкиваются с тем, что клиническая картина дебюта ЦП имеет различный синдромальный профиль — от астеновегетативного синдрома до фатального кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) и/или желудка. Вариабельность клинической картины ЦП обусловлена, в первую очередь, конкретной этиологией ХЗП, которое привело к развитию неблагоприятного исхода заболевания. В связи с этим, целью исследования стал анализ клинических проявлений ЦП и оценка частоты выявления классических критериев диагноза ЦП в зависимости от этиологического фактора развития заболевания.

## Материалы и методы

В исследование были включены 273 пациента с ЦП различной этиологии, поступавшие на обследование и для оказания им необходимой медицинской помощи в инфекционные и неинфекционные (гастроэнтерологические, хирургическое) отделения четырех стационаров Москвы. На основании клинко-лабораторных данных, полученных в ходе обследования, пациенты были разделены на 5 групп: 40 больных — с ЦП HBV-этиологии [женщины:мужчины — 12 (30%):28 (70%), средний возраст —  $56,43 \pm 1,84$  (30—78) года]; 33 больных — с ЦП смешанной вирусной этиологии [женщины:муж-

чины — 6 (18,2%):27 (81,8%), средний возраст —  $46,4 \pm 2,6$  (22—72) года]; 117 больных — с ЦП HCV-этиологии [женщины:мужчины — 40 (34,2%):77 (65,8%), средний возраст —  $49,2 \pm 1,16$  (26—79) года]; 42 больных — с ЦП алкогольной этиологии [мужчины:женщины — 37 (88,1%):5 (11,9%), средний возраст —  $46,97 \pm 1,9$  (26—71) года]; 41 больной — с криптогенный ЦП [женщины:мужчины — 18 (43,9%):23 (56,1%), средний возраст —  $51,8 \pm 1,9$  (24—71) года]. В группе больных ЦП смешанной вирусной этиологии 25 (75,7%) пациентам диагностирован ЦП в исходе ХГВ с дельта-агентом, 5 (15,2%) — ЦП HBV+HCV-этиологии (из них у одного на фоне алкогольного поражения печени), 3 (9,1%) — ЦП HBV+HDV+HCV-этиологии.

Критерии диагноза ЦП различной этиологии у пациентов, включенных в исследование: данные анамнеза (обнаружение маркеров ВГ в крови, злоупотребление алкоголем в течение длительного времени, объективные признаки хронической алкогольной интоксикации), клинические данные (астенический, диспепсический, геморрагический, отечно-асцитический синдромы, гепатоспленомегалия, вторичные «печеночные знаки» (пальмарная эритема, сосудистые «звездочки»), результаты лабораторного обследования (повышение активности АсАТ>АлАТ в крови, снижение протромбинового индекса, альбумина сыворотки крови, диспротеинемии, тромбоцитопении). Для выявления признаков портальной гипертензии проводилось инструментальное обследование (УЗИ органов брюшной полости в режиме «серой шкалы», ЭГДС для оценки состояния вен пищевода). Диагностика ГЦК основывалась на обнаружении высоких показателей уровня альфа-фетопротейна в крови и выявления очагового поражения печени по данным УЗИ и компьютерной томографии органов брюшной полости. Определение маркеров вирусных гепатитов В, С и Д (HBsAg, HBeAg, анти-HCV, анти-HBscore IgM и IgG, анти-HDV IgM и IgG) проводилось с помощью коммерческих тест-систем методами ИФА и хемилюминесценции; антител к ВИЧ и аутоантител (ANA, AMA) — методом ИФА; ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV в крови, а также генотипирование и количественное определение уровня вирусемии HBV и HCV методом ПЦР в режиме реального времени. У больных ЦП различной этиологии отсутствовали антитела к ВИЧ в крови. В группе больных криптогенным ЦП была исключена аутоиммунная природа заболевания, а также наследственные нарушения обмена веществ, приводящие к поражению печени.

При сборе анамнеза у больных криптогенным ЦП установлено, что из 41 пациента только один с 1974 по 1982 г. работал на токсико-химическом производстве и только у одного из них выявлены анти-HBscore IgG в крови. Указания на злоупотребление алкоголем у пациентов данной подгруппы отсутствовали.

Таблица 1. Возрастная структура (в %) больных ЦП различной этиологии

Нозология	Возраст больных, годы				
	20–30	31–40	41–50	51–60	>60
ЦП HBV-этиологии	2,5	7,5	12,5	42,5	35
ЦП HCV-этиологии	6,8	17,2	32,5	25,6	17,9
ЦП смешанной вирусной этиологии	21,2	18,2	15,2	24,2	21,2
Алкогольный ЦП	9,5	26,2	23,8	28,6	11,9
Криптогенный ЦП	14,6	7,3	12,2	39,1	26,8

Таблица 2. Давность обнаружения HBsAg и анти-HCV в крови у больных ЦП вирусной этиологии, %

Этиология ЦП	Давность обнаружения, годы				
	1–5	6–10	11–15	16–20	>20
HBsAg	50	25	10	7,5	7,5
анти-HCV	51,8	35,8	6,2	2,5	3,7

Из анамнеза известно, что 7 больным ЦП HBV-этиологии и 9 (7,7%) пациентам с ЦП HCV-этиологии за несколько лет до включения в данное исследование проводилась противовирусная терапия различными препаратами (стандартный и пегилированный интерфероны без или в сочетании с рибавирином, ламивудин, адефовир) без достижения вирусологического и биохимического ответов.

Статистическую обработку результатов сравнительного анализа клинико-лабораторной картины проводили с использованием программного пакета Statistica 8.0. Статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При проведении серологического обследования среди больных ЦП HBV-этиологии у 9 (22,5%) пациентов диагностирован HBeAg-позитивный ХГВ с исходом в ЦП. У всех больных ЦП смешанной вирусной этиологии по данным метода ИФА на фоне обнаружения HBsAg отсутствовали HBeAg, анти-HBscore IgM в крови. В 80% случаев у больных ЦП HBV+HDV-этиологии выявлены в крови анти-HDV IgM. В 63,5% случаев у больных ЦП HCV-этиологии выявлены анти-HBscore IgG на фоне отсутствия HBsAg и ДНК HBV в крови. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HBscore IgM, анти-HCV) по данным метода ИФА отсутствовали у 42 больных алкогольным и криптогенным ЦП. В то же время, у 18 пациентов с алкогольным ЦП и у 12 (29,3%) больных криптогенным ЦП выявлены анти-HBscore IgG методом ИФА при отсутствии HBsAg, HBeAg и анти-HBscore IgM в крови, что говорит о перенесенном вирусном гепатите В в анамнезе.

У больных ЦП различной этиологии заболевание чаще регистрировалось, преимущественно, у лиц мужского пола (от 56,1% при криптогенном ЦП до 88,1% при алкогольном ЦП). Вопреки представлениям о том, что ЦП — заболевание старшей возрастной группы, результаты анализа продемон-

ровали, что средний возраст больных ЦП от 51 года и более регистрировался в различных группах пациентов с частотой от 46,4% при ЦП смешанной вирусной этиологии до 56,4% при ЦП HBV-этиологии.

Возрастная структура больных ЦП различной этиологии на момент включения в исследование представлена в **табл. 1**.

Как видно из **табл. 1**, основная часть больных ЦП различной этиологии были в возрасте до 60 лет (от 65,0 до 89,1%). Среди больных алкогольным ЦП 90,5% составили лица в возрасте старше 30 лет. Среди больных ЦП HCV-этиологии в 76% случаев были лица старше 40 лет. Среди пациентов с ЦП HBV-этиологии и криптогенным ЦП преобладали лица в возрасте старше 50 лет (77,5 и 65,8% соответственно). Только в группе больных ЦП смешанной вирусной этиологии пациенты встречались фактически с одинаковой частотой во всех возрастных подгруппах. Минимальный возраст больных ЦП различной этиологии колебался в пределах 22–30 лет.

Давность обнаружения маркеров вирусных гепатитов (HBsAg и анти-HCV) в крови у больных ЦП вирусной этиологии на момент включения в исследование представлена в **табл. 2**.

У подавляющего большинства больных ЦП вирусной этиологии давность выявления маркеров вирусных гепатитов в крови составила от года до 10 лет (HBsAg и анти-HCV — 75 и 87,6% соответственно), но, преимущественно, она не превышала 5 лет. Давность постановки диагноза ЦП в этой группе на момент включения в исследование также, преимущественно, не превышала 5 лет: при ЦП HBV-этиологии — в 100%, при ЦП смешанной вирусной этиологии — в 94%, при ЦП HCV-этиологии — в 83,3% случаев. У остальных пациентов давность постановки диагноза не превышала 10 лет.

Среди больных алкогольным ЦП у подавляющего большинства (97,6%) пациентов давность выявления заболевания не превышала 3 лет (только у 1 (2,4%) пациента — более 10 лет). Обращает на себя внимание, что в 57% случаев алкогольный ЦП впер-

вые диагностирован при поступлении в стационар по поводу декомпенсации данного заболевания. Сопутствующее алкогольное поражение печени выявлено в 17,5% случаев у больных ЦП HBV-этиологии, в 12% — у больных ЦП смешанной вирусной этиологии, в 23,9% — больных ЦП HCV-этиологии.

Как и в других группах, среди пациентов с ЦП неуточненной этиологии преобладали пациенты с давностью выявления ЦП от года до 5 лет (80,5%), из них в 33% случаев данное заболевание диагностировано впервые во время стационарного обследования перед включением в исследование.

При включении в исследование состояние большинства больных ЦП HBV, смешанной вирусной, HCV, алкогольной и криптогенной этиологией расценивалось как средней тяжести [27 (67,5%), 21 (63,6%), 81 (69,2%), 32 (76,2%), 19 (46,3%) соответственно]; удовлетворительное состояние регистрировалось реже [12 (30%), 8 (24,2%), 29 (24,8%), 8 (19%), 21 (51,2%) соответственно]; в небольшом проценте случаев диагностировано тяжелое состояние [1 (2,5%), 4 (12,1%), 7 (6%), 2 (4,8%), 1 (2,4%) соответственно].

Жалобы на момент включения в исследование предъявили 70% больных ЦП HBV-этиологии, 85,5% пациентов с ЦП HCV-этиологии, 81,8% больных ЦП смешанной вирусной этиологии, 85,7% больных алкогольным ЦП, 75,6% пациентов с криптогенным ЦП. У остальных пациентов жалобы на момент обследования отсутствовали (12 (30%) больных ЦП HBV-этиологии, 6 (18,2%) больных ЦП смешанной вирусной этиологии, 17 (14,5%) больных ЦП HCV-этиологии, 6 (14,3%) больных алкогольным ЦП, 10 (24,4%) больных криптогенным ЦП). Поводом для госпитализации у данных пациентов было плановое обследование и лечение (эндоскопическое лигирование расширенных вен пищевода и желудка).

В большинстве случаев (до 81%) поводом для госпитализации у больных ЦП различной этиологии была декомпенсация данного заболевания. Основными проявлениями ЦП HBV, HCV, смешанной вирусной, алкогольной этиологией были астеновегетативный (слабость, быстрая утомляемость — 75,0, 69,0, 77,8, 80,5% соответственно), диспепсический (ноющие боли и тяжесть в правом подреберье, снижение аппетита, периодическое вздутие живота, сухость и горечь во рту, поташнивание — 92,9, 59,0, 51,8, 61,0% соответственно) и отечно-асцитический синдромы (увеличение в объеме живота, отечность голеней и стоп — 39,3, 26,0, 40,7, 69,4% соответственно). У больных ЦП HBV-этиологии достоверно чаще регистрировались проявления диспепсического синдрома по сравнению с группами больных ЦП HCV, смешанной вирусной, алкогольной этиологией ( $p=0,0008$ ,  $p=0,0006$ ,  $p=0,0036$  соответственно). По сравнению с ЦП различной вирусной этио-

логии (HBV, HCV и смешанной вирусной) у больных алкогольным ЦП чаще регистрировались проявления отечно-асцитического синдрома ( $p=0,0158$ ,  $p=0,00001$ ,  $p=0,0227$  соответственно).

В группе больных криптогенным ЦП в большинстве (61,3%) случаев поводом для госпитализации были кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта ( $p<0,05$ ). В остальных подгруппах больных частота выявления желудочно-кишечного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка, явившегося поводом для госпитализации пациента в стационар, не превышала 23%: ЦП HCV-этиологии — 23%, ЦП смешанной вирусной этиологии — 22,2%, ЦП HBV-этиологии — 14,3%, алкогольный ЦП — 19,4%. Проявления диспепсического и отечно-асцитического синдромов у больных криптогенным ЦП регистрировались только в 25,8 и 16,1% случаев соответственно.

Такие проявления геморрагического синдрома, как черный водянистый стул (мелена), рвота кровью, которые являются признаками ЖКТ-кровотечения, наиболее часто (48,4%) регистрировались при криптогенном ЦП. В 8% случаях мелена регистрировалась у больных ЦП HCV-этиологии. Кровоточивость из носа или десен и признаки желудочно-кишечного кровотечения в 25% случаях были выявлены у больных алкогольным ЦП. У небольшого числа больных ЦП вирусной этиологии регистрировались кровотечения десен и периодические носовые кровотечения (10,7% — при ЦП HBV-этиологии, 15% — при ЦП HCV-этиологии, 18,5% — при ЦП смешанной вирусной этиологии).

Обращает на себя внимание, что проявления желтушного синдрома в основном выявлены у больных, злоупотребляющих алкоголем: алкогольный ЦП — 36,1%; ЦП HCV-этиологии — 18%, из них на фоне сопутствующего алкогольного поражения печени — 61%; ЦП HBV-этиологии — 10,7% и регистрировался только на фоне сочетанного алкогольного поражения печени; ЦП смешанной вирусной этиологии — 18,5%, из них на фоне сопутствующего алкогольного поражения печени — 40%, криптогенный ЦП — 16,1%. Достоверно чаще желтушный синдром регистрировался у больных алкогольным ЦП по сравнению с больными вирусными и криптогенным ЦП (36,1% и 18%,  $p=0,0263$ ; 36,1% и 10,7%,  $p=0,0199$ ; 36,1% и 18,5%,  $p=0,0298$ ; 36,1% и 16,1%,  $p=0,002$ ).

Такие симптомы как, кожный зуд и субфебрилитет встречались редко при ЦП различной вирусной этиологии и регистрировались в 10—11 и 3—3,6% случаев соответственно. Субфебрилитет в 6,5% случаях регистрировался и при криптогенном ЦП. Кроме того, больные ЦП HBV-этиологии отмечали в 10,7% случаях судороги нижних и верхних конечностей, в 3,57% — снижение памяти, сухость ко-

Таблица 3. Средние значения показателей биохимического и клинического анализа крови у больных ЦП различной этиологии

Показатель	ЦП по этиологическому фактору				
	криптогенный	алкогольный	смешанный вирусный	HBV	HCV
АЛТ, мкмоль/л·мин	40,65±4,05*	49,44±6,55*	115,75±30,22**	236,8±90,52**	87,64±8,4
АСТ, мкмоль/л·мин	66,48±8,42*	91,83±13,44*	127,47±28,44	276,75±97,7**	128,2±10,01
Общий билирубин, мкмоль/л	53,72±10,17	102,06±19,21	53,41±9,13	90,23±22,86	64,54±8,5
ЩФ, мкмоль/л·мин	286,89±86,35	195,05±20,24	205,62±22,76	139,53±13,5	149,5±10,9
ГГТП, мкмоль/л·мин	241,83±74,11	411,5±96,6•	109,95±20,5•••	185±51,53••	284,76±57,65
Протромбиновый индекс, %	74,55±10,7	81,48±4,13	65,3±4,3	75,125±2,7	73,45±1,76
Общий белок, г/л	67,5±1,8	72,38±1,89	68,82±2,07	72,1±1,6	72,02±0,84
Альбумин, г/л	45,99±2,74	38,38±1,6	39,4±2,23	40,49±1,39	40,49±1,39
Эритроциты, ·10 <sup>6</sup> /мм <sup>3</sup>	3,57±0,11	3,86±0,1	3,84±0,1	3,95±0,14	3,73±0,07
Лейкоциты, ·10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	5,6±0,68	9,65±1,12	5,14±0,66	5,4±0,4	6,23±0,52
Тромбоциты, ·10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	123,24±13,25	128,8±21,99	112,87±18,88	131,425±13,8	126,6±8,04
Гемоглобин, г/л	103,47±3,44	125,1±3,14	115,22±4,99	122,57±4,16	115,85±2,2

Примечание. \*—\*\*, •—•• — разница между соответствующими показателями достоверна ( $p < 0,05$ ); •—••• — разница между соответствующими показателями достоверна ( $p < 0,01$ ).

жи, снижение массы тела. Пациенты с ЦП HCV-этиологии в 11% отмечали одышку при ходьбе, чувство нехватки воздуха, в 2% — судороги нижних и верхних конечностей. В ряде случаев у больных выявлялся тремор пальцев рук на фоне алкогольного ЦП, либо на фоне сопутствующего алкогольного поражения печени.

Основными клиническими проявлениями ЦП различной этиологии при объективном осмотре были гепатоспленомегалия, отечно-асцитический и желтушный синдромы. Гепатоспленомегалия, преимущественно (76,2%), регистрировалась у больных алкогольным ЦП, а в остальных группах не превышала 20% ( $p < 0,05$ ). Сосудистые «звездочки» были выявлены у одной трети больных ЦП вирусной этиологии, реже — у больных алкогольным и криптогенным ЦП. Обращает на себя внимание, что у 92,8% больных алкогольным ЦП выявлена гепатомегалия, среди них у 38,5% плотная печень выступала на 4—12 см из-под края реберной дуги. Тремор пальцев рук и языка был выявлен у больных ЦП вирусной этиологии, злоупотребляющих алкоголем.

По данным лабораторного обследования у больных ЦП различной этиологии регистрировалось повышение активности в крови трансаминаз — АсАТ>АлАТ; средние показатели тромбоцитов и протромбинового индекса были ниже нормальных величин. Кроме того, максимальные средние показатели АлАТ и АсАТ в крови выявлены у больных ЦП HBV-этиологии; общего билирубина и ГГТП — у больных алкогольным ЦП; ЩФ — у больных криптогенным ЦП. Тромбоцитопения более выражена у больных ЦП смешанной вирусной этиологии. У больных алкогольным и криптогенным ЦП средние показатели АсАТ и АлАТ в крови были достоверно ниже, чем у больных ЦП HBV-этиологии ( $p < 0,05$ ). У больных криптогенным ЦП средние значения активности АлАТ и АсАТ в крови были самые мини-

мальные среди всех больных ЦП, включенных в исследование, и не превышали 1,5 нормы. Средние значения ГГТП в крови у больных алкогольным ЦП были достоверно выше, чем у больных ЦП HBV-этиологии и ЦП смешанной вирусной этиологии ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). Снижение гемоглобина было более выражено у больных криптогенным ЦП.

Средние значения исследуемых лабораторных показателей крови больных ЦП различной этиологии представлены в табл. 3.

При проведении молекулярно-генетического обследования в 51,3% случаев у больных ЦП HBV-этиологии выявлялся высокий ( $10^5$ — $10^8$  копий/мл) уровень ДНК HBV в крови, а в 30,8% случаев регистрировался неопределяемый уровень ДНК HBV ( $<10^3$  копий/мл). В подгруппе больных ЦП HBV+HDV-этиологии ДНК HBV в крови выявлена у 44% пациентов, среди них — в 91% случаев регистрировался низкий ( $<10^{3-4}$  копий/мл) уровень виремии HBV, в 9% случаев — высокий ( $10^7$  копий/мл) уровень ДНК HBV в крови. В 62% случаев у больных ЦП HBV+HDV-этиологии выявлена РНК HDV в крови, а одновременное выявление ДНК HBV и РНК HDV в крови зафиксировано в 61,5% случаев. Среди 5 больных ЦП HBV+HCV-этиологии в 80% случаев в крови выявлена ДНК HBV: у 3 пациентов с низким уровнем виремии HBV  $10^{3-4}$  копий/мл (из них у 1 человека с уровнем виремии HCV —  $10^4$  копий/мл, генотип 1b); у 1 пациента с высоким уровнем виремии HBV ( $10^6$  копий/мл) и HCV ( $10^5$  копий/мл, генотип 3a). У больных ЦП HBV+HCV-этиологии в 20% случаев отсутствовал генетический материал HBV и HCV в крови.

При проведении молекулярно-генетического обследования у одной трети (34%) больных ЦП HCV-этиологии не выявлено генетического материала HCV. Среди 70 пациентов с виремией HCV преимущественно (63%) регистрируется высокий ( $10^{5-6}$

Таблица 4. Частота выявления (в %) портальной гипертензии по данным УЗИ органов брюшной полости в режиме «серой шкалы» и ЭГДС

Нозология	УЗИ органов брюшной полости	ЭГДС
ЦП HBV-этиологии	25,9	78,9
ЦП HCV-этиологии	42,1	93,8
ЦП смешанной вирусной этиологии	52,2	85,7
Алкогольный ЦП	26,7	50
Криптогенный ЦП	25,0	91,4

копий/мл) уровень вирусной нагрузки РНК HCV. Результаты генотипирования HCV, выделенных из крови больных ЦП HCV-этиологии: генотип 1b — 58,6%, генотип 3a — 24,3%, генотип 1b+3a — 2,85%, генотип 1a — 2,85%, генотип 2a — 1,4%, генотип не определен — 10%. В большинстве (82,9%) случаев у больных ЦП HCV-этиологии выявляются генотипы 1b и 3a HCV.

По данным ПЦР-обследования, у 100% больных алкогольным и криптогенным ЦП этиологии в крови отсутствовали РНК HCV, РНК HDV. Обращает на себя внимание, что у 3 (7,1%) больных алкогольным ЦП выявлена ДНК HBV в крови методом ПЦР (уровень виремии HBV —  $10^3$  копий/мл), из них у двух больных на фоне обнаружения анти-HBcore IgG в крови методом ИФА. У 2 (4,9%) больных криптогенным ЦП выявлена ДНК HBV в крови (уровень виремии —  $10^3$  копий/мл), из них — у одного больного на фоне обнаружения анти-HBcore IgG в крови.

Повышение уровня альфа-фетопротейна выявлено у 45,8% больных ЦП HBV-этиологии (от 9,33 до 1024 МЕ/мл). Учитывая повышение уровня альфа-фетопротейна у части больных ЦП различной этиологии, была проведена инструментальная диагностика, что позволило выявить объемные образования в печени у 5 (12,5%) больных ЦП HBV-этиологии: по данным УЗИ органов брюшной полости — у двух больных, по данным компьютерной томографии — дополнительно еще у трех (у 1 — опухоль печени без границ с желчным пузырем; у 1 — тромбоз воротной вены и ее ветвей неясной этиологии, на фоне которого невозможно исключить опухоль левой доли печени; у 1 — очаговые изменения печени, гемангиомы в 1, 2, 4, 8-м сегментах, вторичные изменения в 8-м сегменте на фоне диффузно-дегенеративных изменений паренхимы печени по типу гепатоза).

Одному больному с диагностированной ГЦК на основании высоких показателей уровня альфа-фетопротейна в крови и результатов компьютерной томографии органов брюшной полости, диагноз ЦП HBV-этиологии поставлен только благодаря проведенной интраоперационно биопсии печени во время левосторонней гемигепатэктомии. У данного пациента отсутствовали признаки портальной гипертензии по данным УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС, а также — признаки нарушения белково-синтетической функции печени и тромбоцитопении в общем анализе крови.

Частота выявления портальной гипертензии по данным УЗИ органов брюшной полости в режиме «серой шкалы» и ЭГДС (варикозное расширение вен пищевода и/или вен желудка) представлены в **табл. 4**.

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на наличие уже сформировавшегося ЦП, в целом, признаки портальной гипертензии выявляются только у  $1/3$  больных по данным УЗИ органов брюшной полости в режиме «серой шкалы» и в 86% случаях по данным ЭГДС. Кроме того, обращает внимание тот факт, что у части больных ЦП различной этиологии даже при наличии явных признаков портальной гипертензии (асцит, кровотечение из верхних отделов ЖКТ) данные о ее наличии отсутствовали в заключениях результатов ультразвукового или эндоскопического исследований.

## Обсуждение

В нашем исследовании в этиологической структуре ЦП вирусной этиологии доминирующие позиции занимает ЦП HCV-этиологии (61,6%), тогда как ЦП HBV-этиологии диагностирован в 21% случаев, ЦП смешанной вирусной этиологии — в 17,4% случаев. В одинаковой пропорции диагностированы алкогольный и криптогенный ЦП (15,4 и 15% соответственно). Обращает на себя внимание, что у части больных ЦП различной вирусной этиологии имеет место сопутствующее алкогольное поражение печени (от 12 до 23,9%). Если посмотреть на структуру больных ЦП по возрастным группам, то вне зависимости от этиологии заболевания это мужчины трудоспособного возраста (21—60 лет).

У подавляющего большинства больных ЦП различной этиологии давность постановки диагноза не превышала 3—5 лет. Поводом для госпитализации у больных ЦП различной этиологии в большинстве случаев была декомпенсация основного заболевания, однако, у части пациентов ЦП диагностирован впервые при включение в исследование и выявлен, либо случайно при обследовании, либо в связи с дебютом данного заболевания.

Анализируя клинические симптомы и синдромы, выявленные при объективном осмотре больных ЦП различной этиологии, мы видим, что по сравнению с ЦП вирусной этиологии при алкогольном ЦП наиболее частым проявлением заболевания были

отечно-асцитический синдром и гепатоспленомегалия, а у больных криптогенным ЦП — кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как осложнение портальной гипертензии.

Учитывая у больных ЦП выявление по данным УЗИ органов брюшной полости в режиме «серой шкалы» очаговых изменений в ткани печени и преимущественно у больных ЦП различной вирусной этиологии повышение уровня альфа-фетопротеина, для своевременного выявления злокачественных новообразований ткани печени целесообразно проводить динамическое мониторирование больных ЦП вирусной этиологии с включением в план обследования этих двух исследований.

Результаты молекулярно-генетического обследования демонстрируют выявление практически у большинства больных ЦП HBV-этиологии высокого уровня виремии HBV, который является одним из факторов прогрессии ХГВ. Кроме того, у небольшой части пациентов с криптогенным и алкогольным ЦП выявлена скрытая HBV-инфекция, что не позволяет исключить возможную роль HBV в развитии неблагоприятного исхода ХЗП. Как показали результаты проведенного исследования, при ЦП вирусной этиологии не всегда выявляется генетический материал этиологических агентов. Полученные данные согласуются с данными И.В. Субботиной, где было показано, что у больных с декомпенсацией ЦП может наблюдаться снижение активности вирусной репликация HCV и HBV [4].

Данные инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости в режиме «серой шкалы», компьютерная томография) и определение уровня альфа-фетопротеина (его повышение зарегистрировано у части пациентов, включенных в исследование), позволили выявить очаговые изменения ткани печени, что говорит о необходимости динамического проведения этих двух исследований у больных ЦП с включением их в план обследования для своевременного выявления ГЦК.

Однако выявление портальной гипертензии по данным УЗИ органов брюшной полости только у части (25,0—52,2%) больных ЦП в стадии декомпенсации свидетельствует о том, что метод ультразвуковой диагностики в режиме «серой шкалы» при обследовании пациентов с ЦП является не всегда информативным, что в первую очередь ограничивает диагностику болезни на ранней стадии заболевания. Полученные данные согласуются с данными других исследователей [5, 6]. В них также отмечена невысокая чувствительность стандартного ультразвукового исследования в режиме «серой шкалы» для диагностики ЦП (51,0—58,4%). Показано, что сочетание ультразвукового метода в режиме «серой шкалы» с дуплексным сканированием сосудов брюшной полости повышает информативность ультразвукового исследования. В этом случае выявление ЦП с при-

знаками портальной гипертензии становится возможным в 76—78% случаев.

Кроме того, компьютерная томография (КТ) с внутривенным болюсным контрастированием позволяет выявлять ранние признаки цирроза печени, а также выявлять осложнения и прогноз течения заболевания. С помощью данной методики можно исключить диффузные заболевания печени, не относящиеся к циррозу, но со сходными клиническими проявлениями, например, жировой гепатоз или хронический гепатит. Кроме того, по КТ-признакам можно заподозрить цирроз печени у пациентов без жалоб и клинических проявлений [6].

В нашем исследовании варикозное расширение вен пищевода и/или желудка различной степени по данным ЭГДС выявлено у большинства пациентов с ЦП, за исключением больных с алкогольным поражением печени, у которых этот показатель составил только 50%.

Таким образом, у многих больных манифестация болезни происходит уже в стадии декомпенсации заболевания, что свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе и необходимости выполнения трансплантации печени. У части больных ЦП был выявлен впервые при обследовании в стационаре, что говорит о недостаточных диагностических возможностях поликлинического этапа оказания медицинской помощи. Полученные данные о различиях в клинико-лабораторной картине ЦП различной этиологии, отсутствие данных о наличии портальной гипертензии по данным УЗИ органов брюшной полости в режиме «серой шкалы» и ЭГДС на фоне уже сформировавшегося ЦП, свидетельствуют о необходимости совершенствования методов ранней диагностики ЦП. Широкое внедрение транзитной эластометрии, неинвазивных методов серологической диагностики фиброза печени, экспресс-методики выявления объективных признаков хронической алкогольной интоксикации, сочетание ультразвукового метода в режиме «серой шкалы» с дуплексным сканированием сосудов брюшной полости, компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием, необходимо уже на этапе оказания амбулаторной медицинской помощи населению, что позволит выявлять ЦП на ранних стадиях. Данные мероприятия будут способствовать сокращению количества больных ЦП различной этиологии, поступающих в стационар с синдромом комплексом в фазе декомпенсации заболевания, лечение которого связано с наибольшими социально-экономическими затратами и потерями.

*Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых — докторов наук (конкурс — МД-2013).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др.* Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени. Рос журн гастроэнтерол, гепатол и колопроктол 2009; 19 (1): 43—52.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол, гепатол и колопроктол 2013; 23 (2): 41—70.
3. *Огурцов П.П., Нужный В.П.* Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. Методические рекомендации МЗ РФ, №99/174, 14.03.2000 г.
4. *Субботина И.В.* Особенности течения и исходы цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб 2009.
5. *Шипов О.Ю.* Диагностика портальной гипертензии при ультразвуковой ангиографии печени: Дисс. ... канд. мед. М 2002.
6. *Афукова О.А.* Сравнительная оценка ультразвукового и компьютерно-томографического методов исследования в диагностике цирроза печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2006.

## Артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника

А.В. КУЗИН<sup>1\*</sup>, проф., д.м.н. В.Г. РУМЯНЦЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»; <sup>2</sup>Международный медицинский центр «ОН Клиник», Москва

### Arthritis associated with the inflammatory intestinal diseases

A.V. KUZIN<sup>1\*</sup>, V.G. RUMYANTSEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Russian Medical Academy of Post-Graduate Education»; <sup>2</sup>«ON Klinik» International Medical Centre, Moscow

В статье приводится обзор литературы, посвященной поражению опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника. Периферический артрит, воспалительные изменения в позвоночнике (изолированный сакроилеит или анкилозирующий спондилит) и энтезиты относят к наиболее частым ревматологическим проявлениям этих заболеваний.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания кишечника, спондилоартрит, сакроилеит, анкилозирующий спондилит, энтезит.

The present review encompasses the literature publications devoted to various diseases of the locomotor apparatus associated with inflammatory intestinal disorders. Peripheral arthritis, inflammatory changes in the spinal column (including isolated sacroiliitis and ankylosing spondylitis) appear to be the most frequent rheumatological manifestations of this pathology.

*Key words:* inflammatory intestinal disorders, spondyloarthritis, sacroiliitis, ankylosing spondylitis, enthesitis.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) нередко сопровождаются разнообразными системными внекишечными проявлениями в различных органах и системах. Ревматологические проявления, в первую очередь поражения опорно-двигательного аппарата (ОДА), занимают среди них важное место. Это обусловлено их широкой распространенностью (до 50%), разнообразием и вариабельностью течения (от бессимптомного до тяжело инвалидизирующего), а также возможностью появления задолго до первых симптомов ВЗК [1–4].

Происхождение внекишечных проявлений ВЗК остается неясным. Предполагают участие внутрикишечных бактерий, повышенной проницаемости стенки кишечника при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона (БК), а также генетических особенностей организма [5, 6]. В результате повреждения кишечной стенки в кровоток попадают компоненты оболочки клеток бактерий, способных приводить к развитию артритов посредством индукции иммунологических механизмов. Связываясь с молекулами главного комплекса гистосовместимости (HLA B27) и активируя в дальнейшем Т-лимфоциты, пептиды вызывают воспаление суставов. При этом в процессе рециркуляции между кишкой и синовиальной оболочкой происходит адгезия активированных Т-клеток слизистой оболочки кишки к эндотелию венул синовию, что приводит к синовиту [7, 8].

Впервые интернисты обратили внимание на проблему сочетания артритов и ВЗК в начале XX века, когда была выдвинута идея внекишечных прояв-

лений НЯК и БК. Спустя несколько десятилетий V. Wright и J. Moll [9] сформулировали концепцию серонегативных спондилоартритов, в группу которых, кроме анкилозирующего спондилита (АС), псориатического и реактивных артритов были включены также артриты при ВЗК.

С этого времени вырос интерес к проблеме внекишечных проявлений ВЗК, включающих и ревматологические синдромы, так как долгое время артрит крупных суставов, сакроилеит, АС трактовались при ВЗК как проявления сопутствующих заболеваний, не связанных с кишечной патологией. Многие научные работы, проведенные впоследствии, опровергли данное представление, так как в них было доказано, что течение некоторых вариантов поражения ОДА тесно связано с обострениями и ремиссиями ВЗК [10, 11].

В настоящее время наличие внекишечных проявлений рассматривают как один из признаков активности НЯК и БК. Ревматологические проявления, в первую очередь симптомы поражения ОДА, при НЯК и БК практически одинаковы [12, 13]. Частота их развития достаточно высока — от 21,4 до 62%, причем большинство исследователей указывают на интервал 30–40% [14–16].

При изучении взаимосвязи патологии ОДА с тяжестью и характером течения кишечного воспаления были получены данные о развитии ревматологиче-

\*e-mail: alexandr.kuzin@list.ru



ских проявлений при более тяжелом течении ВЗК и большей площади поражения желудочно-кишечного тракта, хотя не исключены варианты легкого течения ВЗК с ограниченным поражением кишечника [17, 18]. Например, Е.А. Дорофеев и соавт. [19] при обследовании 319 пациентов НЯК обнаружили, что артриты достоверно чаще развивались при более распространенном поражении кишечника (левостороннем колите и панколите), чем при дистальном колите. Кроме того, в литературе имеются сведения, указывающие на рост числа ревматологических проявлений с увеличением длительности ВЗК [20–22]. При сопоставлении хронологии возникновения ВЗК и артритов у большинства пациентов (до 50%) вначале отмечают дебют НЯК или БК, а позднее присоединяется поражение ОДА [23, 24]. Одновременное появление клинической симптоматики ВЗК и артрита или спондилита выявляют у 30–40% больных [22].

Существует несколько вариантов развития суставного синдрома при НЯК и БК. Принципиально важным моментом является разделение патологии ОДА на поражение периферических суставов или аксиального скелета. Наиболее часто клиницист имеет дело с развитием периферического артрита (ПА). Распространенность ПА среди больных ВЗК наиболее часто составляет 10–22% [25–27]. В большинстве случаев артрит бывает асимметричным и нередко носит мигрирующий характер [28, 29]. Симптоматика обычно купируется в сроки 4–6 нед [10, 30], при этом рецидивы ПА, связанные с обострением ВЗК, отмечают у 10–20% пациентов, а у 20–40% наблюдают хотя бы единичные повторные эпизоды суставного синдрома [15, 30]. У больных БК отмечено более частое развитие ПА с вовлечением в воспалительный процесс толстой кишки [31, 32]. Этот факт хорошо иллюстрирует известное исследование А. Greenstein и соавт. [29] с участием 700 больных БК: ревматологические проявления встречались достоверно чаще в случае вовлечения в воспалительный процесс толстой кишки (при колите и илеоколите), чем при поражении только тонкого кишечника. Попытку классифицировать пациентов с ПА предприняли Т. Orchard и соавт. [14], основываясь на анализе данных 1459 пациентов с ВЗК и достоверным ПА. Авторы выделили два типа периферического артрита: при 1-м типе развивается артрит преимущественно коленных и голеностопных суставов, связанный с обострением основного заболевания, при 2-м типе имеет место поражение мелких суставов кистей (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов), что может затруднять проведение дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом. Отличительной чертой ПА 2-го типа является отсутствие хронологической связи между обострениями ВЗК и развитием артрита: кишечный и суставной синдромы существуют практически независимо друг от друга. Оба типа ПА отличаются и

количеством вовлекаемых суставов: при 1-м наблюдается олигоартрит, тогда как для 2-го характерен полиартикулярный характер суставного синдрома. При рентгенологическом исследовании пораженных суставов больных ПА в большинстве случаев не удается выявить каких-либо изменений, а в лабораторных показателях ревматоидный фактор отрицательный [33]. Лишь у небольшого числа пациентов с хроническим воспалительным процессом в суставах с течением времени выявляют околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани вблизи пораженных суставов, но даже при торпидном хроническом синовите не удается обнаружить эрозии суставных поверхностей [34].

Как указывалось выше, воспалительные изменения в позвоночнике (аксиальная спондилоартропатия) при ВЗК могут быть представлены в двух вариантах [11]. В первом случае речь идет о сакроилеите изолированном (СИ), нередко бессимптомном, с поражением только крестцово-подвздошных суставов без вовлечения вышестоящих отделов позвоночника [35]. Другим вариантом является АС, при котором кроме сакроилеита имеется поражение других отделов позвоночника с развитием типичной симптоматики [5]. В этом случае пациенты соответствуют Нью-Йоркским модифицированным критериям АС. У ряда больных поражение позвоночника может сопровождаться развитием воспалительной боли в позвоночнике [36, 37]. В отличие от ПА, течение форм аксиальной спондилоартропатии практически не зависит от активности ВЗК [38].

При ВЗК возможно развитие как СИ, так и сакроилеита при АС. Кроме того, сакроилеит может сочетаться с воспалительной болью в нижней части спины, ПА [39].

Частота обнаружения СИ при ВЗК зависит от методов обследования крестцово-подвздошных суставов. Традиционно для диагностики СИ используют рентгенографию таза. Из данных литературы известно, что СИ, выявляемый при рентгенографии, встречается у 15–27% больных ВЗК [40–42]. Однако основной недостаток рентгенографии — невозможность раннего выявления воспалительных изменений в КПС, а это важно для своевременного установления диагноза и проведения адекватной терапии. Компьютерная томография превосходит рентгенографию при диагностике СИ [43], но для раннего выявления СИ в настоящее время большие надежды возлагают на магнитно-резонансную томографию [44]. Клиническая симптоматика у большинства пациентов стертая, поэтому выявление сакроилеита нередко становится находкой при обследовании [45, 46]. Интересные данные, касающиеся бессимптомного сакроилеита, получены в работе W. Scott и соавт. [47], когда в группе из 64 больных ВЗК при проведении компьютерной томографии СИ был выявлен у 29% больных, при этом клиниче-

ские симптомы СИ присутствовали лишь в 3% случаев. Генетическая предрасположенность к СИ менее понятна, чем при АС.

СИ чаще всего протекает с минимальной клинической симптоматикой, нередко имеет бессимптомное течение; процесс чаще двусторонний, хотя возможно развитие одностороннего поражения. Клиническое значение СИ недостаточно изучено, видимо, необходимо проведение крупных долгосрочных исследований для выявления пациентов, прогрессирующих в АС [48]. Распространенность АС у больных ВЗК составляет 2–12% [18, 39]. Клинические проявления АС при ВЗК практически неотличимы от идиопатического АС (болезнь Бехтерева) [10, 11]. Ведущими симптомами являются боли воспалительного характера в позвоночнике, в том числе в нижней части спины, утренняя скованность, боли в ягодицах [49]. При длительном течении АС происходит ограничение или потеря движений в различных отделах позвоночника с формированием в ряде случаев вынужденных положений туловища [20, 50]. Симптоматика АС может значительно опережать появление первых признаков ВЗК [51]. В отличие от идиопатического АС, частота выявления комплекса гистосовместимости HLA B27 при ВЗК и АС ниже и составляет 40–60%. Рентгенологические изменения в позвоночном столбе неотличимы от идиопатического АС. Возможно развитие типичных для АС рентгенологических симптомов, таких как спондилит (передний и задний), спондилодисцит, синдесмофиты. В отличие от ПА, течение АС обособленное и практически не зависит от активности ВЗК [52–54]. В подтверждение данного факта можно привести данные литературы об отсутствии влияния хирургического лечения ВЗК (иссечение участка пораженного кишечника) на течение АС [11].

В последние годы в литературе появились описания поражения мягких околосуставных тканей при ВЗК — энтезитов (воспаление мест прикрепления сухожилий, связок, апоневрозов к кости), тендинитов, дактилитов, бурситов [55]. Эпидемиологические исследования, посвященные периартикулярной патологии при ВЗК, проводились редко, однако по имеющимся данным ее распространенность составляет 1,5–5,4% [50, 56]. Боль и в некоторых случаях локальная припухлость являются ти-

пичными клиническими проявлениями поражения мягких околосуставных тканей при ВЗК, которые могут быть как связанными с активностью основного заболевания, так и присутствовать самостоятельно. Локализация энтезопатий разнообразна, хотя наиболее часто поражаются ахиллово сухожилие и подпяточная область [38].

Кроме описанных выше вариантов поражения возможно развитие редких состояний, также относящихся к поражению ОДА при ВЗК, но не имеющих отношения к спондилоартриту: например, гипертрофической остеоартропатии, периоститов и асептических некрозов костей, крайне редко — гранулем костей и суставов [10, 11].

В ряде случаев наряду с поражением ОДА развиваются другие ревматологические проявления ВЗК. К наиболее значимым относят поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) и глаз (конъюнктивит, увеит). Узловатая эритема встречается у 10% больных, часто ассоциирована с активностью ВЗК и ПА [14].

Увеит в большинстве случаев связан с поражением позвоночника и практически не коррелирует с активностью ВЗК [51].

Лечение патологии ОДА представляет собой сложную задачу из-за ограниченности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Хорошо известна эффективность сульфасалазина (в дозе 2 г в сутки) у пациентов с ПА. В то же время применение его при изолированном поражении аксиального скелета оказалось неэффективным. Курация именно этой категория пациентов представляет наибольшую сложность. Невозможность длительного назначения НПВС в терапевтических дозах и неэффективность сульфасалазина диктует целесообразность раннего применения биологических агентов, относящихся к группе антител к фактору некроза опухоли- $\alpha$  [57]. При наличии синовитов или энтезитов торпидного течения возможно внутрисуставное или периартикулярное введение глюкокортикоидов. Кроме того, в комплексном лечении суставного синдрома при ВЗК применяют физиотерапевтическое лечение, лечебную физкультуру. Определение тактики лечения ревматологических проявлений ВЗК необходимо проводить совместно гастроэнтерологам и ревматологам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Костенко Н.В. Неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона. В кн.: Воробьев Г.И., ред. Основы колопроктологии. Ростов-на-Дону 2001.
2. Парфенов А.И. Энтерология. М 2002.
3. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика и лечение. М 2004.
4. Ardizzone S., Puttini P.S., Cassionotti A., Poito G.B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2008; 40 (Suppl. 2): S253–259.
5. Paredes J.M., Barrachina M.M., Román J., Moreno-Osset E. Joint disease in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol 2005; 28 (4): 240–249.
6. Fantini M.C., Pallone F., Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies. World J Gastroenterol 2009; 15 (20): 2472–2478.
7. Salmi M., Andrew D.P., Butcher E.C. et al. Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in humans: dissection of the molecular mechanisms. J Exp Med 1995; 181: 137–149.
8. Elewaut D., De Keyser F., Lazarovits A. et al. Inflamed synovial tissue from patients with spondylarthropathy is enriched with activated T-cells carrying beta-7 integrins. Arthritis Rheum 1996; 39: S162.

9. *Wright V, Moll J.M.H.* Seronegative polyarthritis. Amsterdam 1976.
10. *Weisman M.H., Reveille J.D., Van der Heijde D.*, ed. «Ankylosing spondylitis and the Spondyloarthropathies» Philadelphia: Mosby; 2006, в главе Inflammatory bowel disease spondyloarthritis: epidemiology, clinical features and treatment; pp. 65–74.
11. *Rodríguez-Reyna T.S., Martínez-Reyes C., Yamamoto-Furusho J.K.* Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (44): 5517–5524.
12. *Zochling J., Brandt J., Braun J.* The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatol (Oxford)* 2005; 44: 1483–1491.
13. *Souza M.H., Troncon L.E., Rodrigues C.M., Viana C.F., Onofre P.H., Monteiro R.A., Passos A.D., Martinelli A.L., Meneghelli U.G.* Trends in the occurrence (1980–1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol* 2002; 39: 98–105.
14. *Orchard T.R., Wordsworth B.P., Jewell D.P.* Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42 (3): 387–391.
15. *Scarpa R., del Puente A., D'Arienzo A., di Girolamo C., della Valle G., Panarrese A., Lubrano E., Oriente P.* The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19: 373–377.
16. *De Vos M.* Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27 (4): 511–515.
17. *Protzer U., Duchmann R., Höhler T., Hitzler W., Ewe K., Wanitschke R., Meyer zum Büschenfelde K.H., Märker-Hermann E.* Enteropathic spondyloarthritis in chronic inflammatory bowel diseases: prevalence, manifestation pattern and HLA association. *Med Klin (Munich)* 1996; 91: 330–335.
18. *Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., Pittet V., Prinz Vavricka B.M., Zeitz J., Rogler G., Schoepfer A.M.* Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110–119.
19. *Dorofeyev A.E., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A.* Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis* 2009; 27 (4): 502–510.
20. *Veloso F.T., Carvalho J., Magro F.* Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29–34.
21. *Caprilli R., Gassull M.A., Escher J.C., Moser G., Munkholm P., Forbes A., Hommes D.W., Lochs H., Angelucci E., Cocco A. et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 (Suppl. 1): i36–i58.
22. *Urlep D., Mamula P., Baldassano R.* Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51: 147–163.
23. *Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., Yu N.* The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (4): 1116–1122.
24. *Wordsworth P.* Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 87–88.
25. *Адлер Г.* Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. М 2001.
26. *Orchard T.R., Thiagarajah S., Welsh K.I. et al.* Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 274–278.
27. *Suh C.H., Lee C.H., Lee J., Song C.H., Lee C.W., Kim W.H., Lee S.K.* Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 39–43.
28. *Gravallese E.M., Kantrowitz F.G.* Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 703–709.
29. *Greenstein A., Janowitz H., Sachar D.* Extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicine* 1976; 55: 401–412.
30. *Palm O., Moum B., Jahnson J., Gran J.T.* The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatol (Oxford)* 2001; 40: 1256–1261.
31. *Juillera P., Mottet C., Froehlich F., Felley C., Vader J.P., Burnand B., Gonvers J.J., Michetti P.* Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 31–36.
32. *Shivashankar R., Loftus E.V., Tremaine W.J., Bongartz T., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Matteson E.L.* Incidence of spondyloarthritis in patients with Crohn's disease: a population-based study. *J Rheumatol* 2012; 39 (11): 2148–2152.
33. *Fombergstein B., Yerra N., Pitchumoni C.S.* Rheumatological complications of GI disorders. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1090–1103.
34. *Yüksel I., Ataseven H., Başar O., Köklü S., Ertuğrul I., Ulker A., Dağlı U., Şaşmaz N.* Peripheral Arthritis in the Course of Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (1): 183–187.
35. *Palm O., Moum B., Ongre A., Gran J.T.* Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002; 29 (3): 511–515.
36. *Christodoulou D.K., Katsanos K.H., Kitsanou M., Stergiopoulou C., Hatzis J., Tsianos E.V.* Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 781–786.
37. *Rodríguez V.E., Costas P.J., Vazquez M., Alvarez G., Perez-Kraft G., Climent C., Nazario C.M.* Prevalence of spondyloarthritis in Puerto Rican patients with inflammatory bowel disease. *Ethn Dis* 2008; 18: S2–225–229.
38. *Voulgari P.V.* Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2011; 24 (3): 173–180.
39. *De Vlam K., Mielants H., Cuvelier C. et al.* Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860–2869.
40. *Acheson E.D.* An association between ulcerative colitis, regional enteritis, and ankylosing spondylitis. *Q J Med* 1960; 29: 489–499.
41. *Ansell B.M., Wigley R.A.* Arthritic manifestations in regional enteritis. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 64–72.
42. *Haslock J.* Arthritis and Crohn's disease. A family study. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 479–486.
43. *Steer S., Jones H., Hibbert J. et al.* Low back pain, sacroiliitis and the relationship with HLA B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 518–522.
44. *Braun J., Bollow M., Sieper J.* Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 697–735.
45. *Turkcapar N., Toruner M., Soykan I., Aydintug O.T., Cetinkaya H., Duzgun N., Ozden A., Duman M.* The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006; 26: 663–668.
46. *McEniff N., Eustace S., McCarthy C., O'Malley M., O'Morain C.A., Hamilton S.* Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging* 1995; 19: 258–262.
47. *Scott W.W. Jr., Fishman E.K., Kuhlman J.E., Caskey C.I., O'Brien J.J., Walia G.S., Bayless T.M.* Computed tomography evaluation of the sacroiliac joints in Crohn disease. Radiologic/clinical correlation. *Skeletal Radiol* 1990; 19: 207–210.
48. *Queiro R., Maiz O., Intxausti J., de Dios J.R., Belzunegui J., González C., Figueroa M.* Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 445–449.
49. *Mendoza J.L., Lana R., Taxonera C., Alba C., Izquierdo S., Díaz-Rubio M.* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 297–300.
50. *Salvarani C., Vlachonikolis I.G., van der Heijde D.M., Fornaciari G., Macchioni P., Beltrami M., Olivieri I., Di Gennaro F., Politi P., Stockbrügger R.W. et al.* Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1307–1313.
51. *Brophy S., Pavy S., Lewis P., Taylor G., Bradbury L., Robertson D., Lovell C., Calin A.* Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol* 2001; 28 (12): 2667–2673.
52. *Yüksel I., Basar O., Ataseven H. et al.* Mucocutaneous manifestations in inf58. Salmi M., Andrew D.P., Butcher E.C. et al. Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in humans: dissection of the molecular mechanisms. *J Exp Med* 1995; 181: 137–149.
53. *Rudwaleit M., Baeten D.* Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20 (3): 451–471.
54. *Orchard T.R.* Extraintestinal manifestations: skin, joint and mucocutaneous manifestations. In: J Satsangi, LR Sutherland, et al., editors. *Inflammatory bowel disease*. Elsevier Limited: Churchill Livingstone; 2003. pp. chapt. 43, 669–684.
55. *De Vos M., Mielants H., Cuvelier C.* Arthritis, osteoporosis and rheumatological manifestations: patterns, diagnostic and therapeutic problems. In: Lembecke B., Kruis W., Sartor R.B., eds. *Systemic manifestations of IBD*. Kluwer Academic Publishers 1998: 55–63.
56. *Lanna C.C., Ferrari Mde L., Rocha S.L., Nascimento E., de Carvalho M.A., da Cunha A.S.* A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 503–509.
57. *Generini S., Fiori G., Matucci Cerinic M.* Therapy of spondylarthropathy in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6, Suppl. 28): S88–S94.

## Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения

Д.м.н., проф. М.Ф. ОСИПЕНКО<sup>1\*</sup>, Е.А. КАЗАКОВА<sup>2</sup>, к.м.н., доц. Е.А. БИКБУЛАТОВА<sup>1</sup>, к.м.н. Ю.Д. ШАКАЛИТЕ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»; <sup>2</sup>ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по НСО», Новосибирск

### The relationship between obesity and upper digestive tract diseases

M.F. OSIPENKO<sup>1\*</sup>, E.A. KAZAKOVA<sup>2</sup>, E.A. BIKBULATOVA<sup>1</sup>, YU.D. SHAKALITE<sup>2</sup>

Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health; Medical Sanitary Unit, Russian Ministry of Internal Affairs, Novosibirsk

Одним из факторов риска развития наиболее распространенного заболевания пищевода — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) — является ожирение. Повышенный индекс массы тела ассоциируется не только с большей выраженностью симптомов (изжога и регургитация), но и с большей частотой эрозивных форм ГЭРБ и пищевода Барретта. Механизмы развития ГЭРБ при ожирении различные: увеличение висцерального жира, нарушение моторики пищевода и желудка, увеличение частоты релаксаций нижнего пищеводного сфинктера. Обсуждается влияние метаболического синдрома и адипокинов на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Взаимосвязь избыточной массы тела и заболеваний верхних отделов ЖКТ требует дальнейшего изучения в связи с прогрессирующим увеличением лиц с ожирением и ростом распространенности ГЭРБ.

*Ключевые слова:* гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, индекс массы тела, рефлюкс-эзофагит.

Obesity is known to be one of the risk factors of gastroesophageal reflux disease (GERD), the most widespread oesophageal pathology. The elevated body mass index is associated not only with the increased severity of clinical symptoms (heartburn and regurgitation) but also with the enhanced frequency of erosive forms of GERD and Barrett's oesophagus. The mechanisms underlying the development of obesity-associated gastroesophageal reflux disease vary from a rise in the visceral fat content, disturbances of the gastric and oesophageal motility to the increased frequency of lower oesophageal sphincter relaxations. The authors discuss the influence of metabolic syndrome and adipokines on the motility of the upper segments of the gastrointestinal tract (GIT). It is concluded that the relationship between the excessive body weight and diseases of the upper gastrointestinal tract needs to be further investigated bearing in mind both the increasingly greater number of the subjects suffering from obesity and the growing incidence of gastroesophageal reflux disease in the population.

*Key words:* gastroesophageal reflux disease, obesity, body mass index, reflux-oesophagitis.

В последние годы отмечается прогрессирующее увеличение численности людей с избыточной массой тела и ожирением (в мире — около 30% взрослых людей; в России, по разным данным, от 30 до 54% населения) [1–3]. По прогнозам уже к 2025 г. ожирением будут страдать 40–50% населения планеты. Всемирная организация здравоохранения признала ожирение эпидемией XXI века.

В настоящее время активно изучается влияние избыточной массы тела на возникновение и течение заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе его верхних отделов. Результаты ряда исследований демонстрируют ассоциацию повышенного индекса массы тела (ИМТ) с такими заболеваниями, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), а также со злокачественными новообразованиями пищевода.

Под ожирением следует понимать хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся избы-

точным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении и имеющее определенный круг осложнений. При данной патологии содержание жировой ткани в организме превышает 10–15% от массы тела у мужчин и 20–25% у женщин. Большую часть массы клетки жировой ткани — адипоцита — составляет жир в форме триглицеридов, состоящих из глицерина и трех молекул жирных кислот [4]. В настоящее время жировая ткань считается не просто разновидностью соединительной ткани, но и эндокринным органом, так как представляет собой место синтеза веществ, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием.

Ожирение прежде всего ассоциировано с метаболическим синдромом (МС), который характеризует-

\*e-mail: ngma@bk.ru

ся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией [5, 6]. Получены данные, свидетельствующие о сопряженности МС не только с такими заболеваниями органов пищеварения, как стеатоз печени и поджелудочной железы, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, но и с ГЭРБ. Специалисты обсуждают следующие гипотезы их взаимодействия: МС может сочетаться с заболеваниями ЖКТ; метаболические нарушения могут влиять на функциональное состояние и морфологию органов системы пищеварения; непосредственно ЖКТ принимает участие в формировании дисметаболического статуса [7].

Формируется своеобразный порочный круг: органы пищеварения, способствуя развитию МС, сами становятся органами-мишенями. Существует теория, согласно которой именно прием пищи запускает так называемое «макронутриентиндуцированное воспаление». Стимулируется секреторная активность адипоцитов и в крови повышаются концентрации ИЛ-6, С-реактивного белка и других медиаторов воспаления [8, 9]. По другим данным, в висцеральных адипоцитах при МС происходит интенсивный липолиз, что приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот, которые препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности (ИР). В условиях ИР возникает дисфункция эндотелия и нарушается продукция вазоактивных медиаторов, что обуславливает спазм сосудов [10]. Таким образом, наличие МС является основой полиморбидности в гастроэнтерологической практике и характеризуется системными одноптипными изменениями органов пищеварения, обусловленными, очевидно, в том числе и микроциркуляторными нарушениями [11].

ГЭРБ, несомненно, самая частая патология пищевода в современном мире. В западной популяции ее распространенность варьирует от 20 до 30% с тенденцией к дальнейшему росту [12]. К предрасполагающим факторам, наряду с курением, применением препаратов, снижающих тонус гладких мышц, злоупотреблением алкоголем, относят и ожирение [13]. Это доказывает ряд исследований, согласно которым избыточная масса тела и ожирение у больных ГЭРБ встречаются чаще, чем у лиц в общей популяции, при этом у мужчин чаще, чем у женщин (43 и 34,9% соответственно) [14]. По данным собственных исследований, среди 630 сотрудников органов внутренних дел, прошедших военно-врачебную комиссию в 2002—2009 гг., ГЭРБ была диагностирована у 256 человек (мужчины, средний возраст  $43,8 \pm 4,6$  года), при этом избыточная масса тела была выявлена в 64,5% случаев. По данным эндоскопии, рефлюкс-эзофагиты встречались чаще именно при ожирении.

Эрозивные формы среди лиц с  $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$  встречались чаще по сравнению с неэрозивными (72 и 62% соответственно). Влияние ожирения на ГЭРБ связывают с большей частотой гастроэзофагеального рефлюкса у тучных лиц. У пациентов с ГЭРБ повышенный ИМТ ассоциирован и с большей выраженностью и частотой типичных для данной патологии симптомов, прежде всего изжоги и регургитации, особенно у женщин. Так, изжога и регургитация у больных ГЭРБ с ожирением были выявлены в 10,2 и 22,1% соответственно, по сравнению с 4,4 и 11,4% у больных ГЭРБ с нормальным ИМТ [15—17].

Основные механизмы формирования ГЭРБ при ожирении различные. Это и нарушение моторики пищевода, и замедление опорожнения желудка. Однако основной механизм — перераспределение висцерального жира (абдоминальное ожирение), что приводит к повышению внутрибрюшного давления, нарушению моторики пищевода и опорожнения желудка [18]. Кроме того, у тучных людей чаще наблюдается транзиторное расслабление нижнего пищеводного сфинктера вследствие более частого приема пищи, особенно жирной. При ожирении формируется так называемый гипотензивный нижний пищеводный сфинктер: по мере роста ИМТ давление в нем снижается [19]. По данным 24-часовой рН-метрии при ожирении увеличивается количество рефлюксов, в том числе и с  $\text{pH} < 4$ , особенно в постпрандиальный период [20]. Получены интересные данные, что имеется прямая корреляционная связь между увеличением пищеводно-желудочного градиента давления и объемом талии, то есть именно абдоминальное ожирение ассоциировано с ГЭРБ, а не простое увеличение ИМТ.

Не только повышенный ИМТ, но и прирост массы тела может быть причиной увеличения частоты и продолжительности гастроэзофагеального рефлюкса. Показано, что снижение массы тела приводит к улучшению и значительно уменьшает клинические и эндоскопические проявления ГЭРБ [15, 21]. Многие исследователи отмечают, что связь ожирения и ГЭРБ выражена только у белого населения, а у чернокожих и азиатов отсутствует [15, 22]. Прогрессирование ГЭРБ от катаральных форм до эрозивных в значительной мере определяет наличие МС [23].

Активно изучалась взаимосвязь не только между ожирением и вариантами течения ГЭРБ, но и частотой пищевода Барретта, аденокарциномой пищевода. В настоящее время показано, что люди с ожирением и симптомами рефлюкса имеют более высокий риск пищевода Барретта (ОШ 34,4; 95% ДИ 6,3—188) по сравнению с теми, у кого отмечается только рефлюкс без ожирения (ОШ 9,3; 95% ДИ 1,4—62,2) [24]. Недавнее исследование показало, что брюшной жир является ключевым фактором, связывающим ожирение и пищевод Барретта.

Именно окружность талии является фактором риска для последнего независимо от ИМТ. Следует отметить, что после уменьшения окружности талии корреляционная связь между ИМТ и риском пищевода Барретта исчезает. Висцеральный жир (в отличие от подкожного) помимо механического давления оказывает метаболическое воздействие на организм и вырабатываемые им адипоцитокينات, в том числе ИЛ-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , могут играть роль в канцерогенезе [20]. При тяжелой степени ожирения риск возникновения аденокарциномы возрастает, по разным данным, в 3–7 раз.

В отличие от ГЭРБ влияние ожирения на развитие заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки изучено недостаточно. Рядом исследователей была выявлена только пограничная взаимосвязь симптомов диспепсии и ожирения (ОШ 1,1) [25].

В большинстве исследований не выявлено взаимосвязи между повышенным ИМТ и частотой возникновения хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [26]. Прослеживается взаимосвязь только тяжести течения имеющейся язвенной болезни с ожирением и нарушением липидного и углеводного обмена, обу-

словленных ИР [27]. Считается, что интенсификация процессов перекисного окисления липидов, гиперкоагуляция и гиперлипидемия, характерные для МС, вместе с повышенной активностью кислотно-пептического фактора и снижением барьерной функции приводят к формированию более тяжелых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ [11].

В последнее время обсуждается взаимосвязь наличия хеликобактерной инфекции и ожирения. Данные не однозначны: согласно некоторым исследованиям скорее существует обратная связь между ожирением и наличием хеликобактерной инфекции.

Учитывая имеющиеся данные, можно сделать вывод, что влияние избыточной массы тела на развитие заболеваний органов ЖКТ опосредуется прежде всего через различные механизмы: метаболические, механические, воспалительные, токсические. Несмотря на значительное количество доказательств, подтверждающих важную роль увеличения массы тела в патогенезе ГЭРБ, необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов, посредством которых ожирение приводит к развитию и прогрессированию ГЭРБ.

## ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ожирение (клинические очерки). Под ред. А.Ю. Барановского, Н.В. Ворохобинной. СПб 2007.
2. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение. Пер. с англ. Под ред. И.М. Балкарова, Н.А. Мухина. М 2004.
3. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, А. Мельниченко. М 2004.
4. Рапопорт С.И., Лобода А.Ю. Проблема ожирения в клинике внутренних болезней. Клин мед 2008; 11: 15–21.
5. Мычка В.Б. Первые национальные рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2007; 4: 52–56.
6. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2006; 4: 18–22.
7. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2008; 1: 26–37.
8. Дранкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Гастроэнтерология. Приложение Consilium medicum 2008; 1: 31–33.
9. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром миф или реальность? Систем гипертенз 2008; 2: 41–49.
10. Дранкина О.М., Чаранкина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. Рос мед вести 2007; 3 (12): 67–75.
11. Лабезник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егоров Е.Г. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения. Тер арх 2007; 10: 9–13.
12. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Гастроэнтерология. Приложение Consilium medicum 2013; 2: 9–14.
13. Вахрушев Я.М., Потапова Л.О. Способствующие факторы и некоторые патогенетические механизмы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Сиб журн гастроэнтерол и гепатол 2004; 18: 33–35.
14. Piretta L. et al. Prevalence of overweightness in patients with gastro esophageal reflux. World J Gastroenterol 2007; 13 (14): 4602–4605.
15. Festi D. et al. Body Weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2009; 15 (14): 1690–1701.
16. Choi et al. Is Obesity associated gastroesophageal reflux disease? World J Gastroenterol 2008; 14 (2): 265–271.
17. Zafar Shamail et al. Correlation of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms with Body Mass Index. Saudi J Gastroenterol 2008; 14 (2): 53–57.
18. Lee Y.Y., McColl K.E. Disruption of the gastroesophageal junction by central obesity and waist belt: role of raised intra-abdominal pressure. Dis Esophagus 2014; Feb 28. doi: 10.1111/dote.12202.
19. Корнеева О.Н., Дранкина О.М. Гастроэнтерологические проблемы пациента с избыточной массой тела: возможности применения пантопразола. РМВ 2011; 16 (3): 30–36.
20. Emerenziani S., Rescio M.P., Guarino M.P., Cicala M. Gastroesophageal reflux disease and obesity, where is the link? World J Gastroenterol 2013; 19 (39): 6536–6539.
21. Ayazi S., Yagen J.A., Chan L.S. et al. Obesity and Gastroesophageal Reflux: Quantifying the Association Between Body Mass Index, Esophageal Acid Exposure, and Lower Esophageal Sphincter Status in a Large Series of Patients with Reflux Symptoms. J Gastrointest Surg 2009; 13: 1440–1447.
22. Mostaghni A. et al. Prevalence and risk factors gastrointestinal reflux disease in Qashgai migrating nomads, southern Iran. World J Gastroenterol 2009; 15 (8): 961–965.
23. Lee Y.-C. et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastroesophageal reflux disease. Gut 2009; 58: 174–181.
24. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Жук Е.А., Скалинская М.А. Пищевод Барретта современное состояние проблемы. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2007; 4: 11–19.
25. Wallander M., Johansson S., Ruigomez A. et al. Dyspepsia in general practice: incidence, risk factors, comorbidity and mortality. NIH PA Author Manuscript 2008; 6 (1): 76–81.
26. Van Oijen M.G.H. et al. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? Netherlands J Med 2006; 64 (2): 45–49.
27. Гриневич В.Б., Ласый В.П., Успенский Ю.П. и др. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики. Рос кардиол журнал. 2003; 39 (1): 74–79.

## Лечебно-диагностический алгоритм и план ведения больных при аутоиммунном гепатите с позиций доказательной медицины

К.м.н. А.В. ФАРБЕР<sup>1\*</sup>, проф., д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Международный медицинский центр «ОН КЛИНИК»; <sup>2</sup>ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

### The therapeutic and diagnostic algorithm and the plan for the management of the patients presenting with autoimmune hepatitis from the standpoint of evidence-based medicine

A.V. FARBER<sup>1\*</sup>, E.L. NIKONOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«ON KLINIK» International Medical Centre, Moscow; <sup>2</sup>«Polyclinic No 1», General Management Department of the Presidential Administration, Moscow

В работе рассмотрены клинические проявления, лабораторные и инструментальные методы исследования (обязательные и дополнительные), используемые при диагностике аутоиммунного гепатита. Указаны клинические и клинико-морфологические особенности заболевания, а также мероприятия в рамках лечебно-диагностического алгоритма с позиций доказательной медицины.

*Ключевые слова:* аутоиммунный гепатит, аутоантитела, гипергаммаглобулинемия, aminotransferases, биопсия печени, эластография печени, преднизолон, азатиоприн, будесонид, трансплантация печени.

Clinical manifestations of autoimmune hepatitis are considered in conjunction with the laboratory and instrumental methods (both mandatory and auxiliary) used for diagnostics of this pathological condition. The main clinical and morphological features of the disease are discussed in conjunction with the measures to be taken in the framework of the therapeutic and diagnostic algorithm from the perspective of evidence-based medicine.

*Key words:* autoimmune hepatitis, autoantibodies, hypergammaglobulinemia, aminotransferases, liver biopsy, liver elastography, prednisolon, azathioprin, budesonide, liver transplantation.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии с различными клиническими проявлениями [1–4], характерными признаками которого служат выявление при гистологическом исследовании биоптатов печени разрушения пограничной пластинки инфильтратом мононуклеаров, экспрессия аутоантител и гипергаммаглобулинемия [5–8].

Этим заболеванием страдают преимущественно женщины [3] — 78% от числа всех больных АИГ, а соотношение женщины/мужчины составляет 3,5. Кроме того, у женщин с АИГ по сравнению с мужчинами, страдающими данным заболеванием, чаще встречаются конкурентные иммунные заболевания (34 и 17% соответственно) [9]. Заболевание описано среди пациентов всех возрастов, обоих полов и различных этнических групп [1, 2].

В отличие от других хронических воспалительных заболеваний печени, обсуждению проблем лечения и диагностики АИГ в современной медицинской литературе уделяется меньшее внимание. Появление новых способов диагностики и лечения заболеваний диктует необходимость обсуждения

стандартов ведения больных с позиций доказательной медицины для улучшения качества медицинской помощи.

В качестве доказательной базы в статье используется классификация рекомендаций и уровней доказательств американской коллегии терапевтов 2005 г. (табл. 1) [10].

Лечебно-диагностический алгоритм при АИГ включает несколько этапов.

#### 1. Выяснение особенностей течения заболевания, сбор жалоб и анамнеза

Заболевание склонно к острому, редко фульминантному течению и может протекать подобно острому вирусному или токсическому гепатиту, а также латентно и бессимптомно [1], по крайней мере, у трети пациентов при первичной диагностике АИГ. После периода первых проявлений могут наблюдаться длительные периоды субклинического течения. АИГ может манифестировать при беременности или в раннем послеродовом периоде [2].

\*e-mail: drfarber@rambler.ru

Таблица 1. Классификация рекомендаций и уровней доказательств (American College of Physicians, 2005 г.)

Класс рекомендаций	Характеристика рекомендаций	Уровень доказательств	Характеристика доказательств
A	Данные, поддерживающие это утверждение, получены в исследованиях I уровня, соответствующих всем критериям очевидности для этого типа исследований	I	Исследование удовлетворяет всем критериям очевидности для данного типа исследования
B	Данные, поддерживающие это утверждение, получены в исследованиях II уровня, соответствующих по крайней мере одному из критериев очевидности для этого типа исследований	II	Исследование удовлетворяет хотя бы одному критерию очевидности для данного типа исследования
C	Данные, поддерживающие это утверждение, получены в исследованиях III уровня, которые встречаются, но не соответствуют ни одному из критериев очевидности, упоминаются в мнениях экспертов, комментариях или консенсусах	III	Исследование не удовлетворяет ни одному из критериев очевидности для данного типа исследования или получено во мнениях экспертов, комментариях или консенсусах

Болезнь может рецидивировать или развиваться *de novo* после трансплантации печени, в связи с чем возможность АИГ должна рассматриваться у всех пациентов с дисфункцией трансплантата в посттрансплантационном периоде [1, 11].

АИГ необходимо подозревать прежде всего у молодых женщин, хотя пациенты обоих полов, любых возрастных и расовых групп могут страдать этим заболеванием; у пациентов с персональным или семейным анамнезом заболевания печени или аутоиммунных заболеваний (например, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, тиреоидитом и так далее); у больных, которые могли принимать лекарства, обладающие гепатотоксическим действием; у лиц, недавно перенесших острый гепатит или желтуху; при острой печеночной недостаточности или симптомах хронического заболевания печени (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен, вторичная аменорея); у бессимптомных пациентов, имеющих измененные функциональные биохимические пробы печени [4]; АИГ следует подозревать у всех лиц с фульминантным течением заболевания печени [1].

Клиническое течение АИГ может характеризоваться периодами снижения или повышения активности. Спектр проявлений заболевания колеблется от отсутствия симптомов или слабости до фульминантной печеночной недостаточности. В большинстве случаев заболевание начинается с неспецифичных симптомов, таких как анорексия, усталость, сонливость, тошнота, утомляемость, непостоянная желтуха, кожный зуд, боли в правом верхнем квадранте живота и артралгия (наиболее часто с поражением некрупных суставов) [2, 3].

Утомляемость и миалгия являются наиболее часто встречающимися симптомами. Бессимптомное течение более характерно для мужчин, у них также выявляют более низкие уровни аминотрансфераз и иммуноглобулина G при первичной диагностике заболевания. В дальнейшем примерно у 70% пациентов с АИГ симптомы заболевания проявляются, при

этом отсутствие симптомов при первичной диагностике не должно препятствовать началу лечения [9].

Установлено, что на распространенность заболевания, клинические проявления и исходы лечения АИГ в различных возрастных группах могут влиять генетические факторы [1].

Примерно у 20% пациентов АИГ развивается после 60 лет. Для этих больных при первичной диагностике заболевания характерна более выраженная степень фиброза печени. По сравнению с пациентами молодого возраста у пожилых пациентов с АИГ чаще выявляют сопутствующие ревматические заболевания, признаки асцита и цирроза, однако эффективность лечения у них выше [1].

АИГ часто сочетается с другими иммунными заболеваниями, которые могут протекать латентно (аутоиммунный тиреоидит, язвенный колит, сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит и целиакия) [1–3]. Аутоиммунный тиреоидит, язвенный колит и диффузный тиреотоксический зоб были описаны у 38% пациентов с АИГ, по большей части бессимптомное течение целиакии — у 3% пациентов [9].

## 2. Проведение объективного осмотра пациента

Примерно у 25% пациентов с АИГ при осмотре не обнаруживают каких-либо изменений [9], в остальных случаях можно выявить гепато- и спленомегалию, желтуху или симптомы хронического заболевания печени [2].

Гепатомегалия — наиболее частая находка при стандартном клиническом обследовании пациентов с АИГ [9]. У части больных желтуху выявить не удается, несмотря на обычно повышенный уровень билирубина в сыворотке крови. Явная желтуха часто носит эпизодический характер. К другим симптомам заболевания относят носовые кровотечения, кровоточивость десен и появление кровоподтеков при минимальной травме. Практически всегда обнаруживают сосудистые звездочки на лице, в области шеи и на руках: обычно небольшие, появляются



и исчезают при изменениях активности заболевания. Иногда на коже бедер, латеральных поверхностей брюшной стенки, а в тяжелых случаях — в области верхнего плечевого пояса можно обнаружить синевато-багровые стрии. Лицо может быть окружено еще до применения кортикостероидов (КС), также возможен гирсутизм. При пальпации живота на ранних стадиях заболевания определяют уплотненный край печени, выступающий из-под реберной дуги; на поздних — печень сморщивается и становится недоступной для пальпации. Почти всегда увеличена селезенка. Асцит, отеки и печеночная энцефалопатия характерны для поздних стадий заболевания; спленомегалия, часто с генерализованной лимфаденопатией, может не сопровождаться портальной гипертензией. Имеются единичные сообщения о развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [12].

При длительном анамнезе АИГ поражается не только печень. У лиц с тяжелым течением заболевания может наблюдаться гипертермия, острый рецидивирующий полиартрит с вовлечением крупных суставов, развитием их тугоподвижности и отечности периартикулярных тканей. На фоне снижения активности АИГ в результате терапии такие изменения полностью разрешаются и не сопровождаются деформацией суставов. Кожные проявления включают аллергический капиллярит, акне, эритему, изменения по типу красной волчанки и пурпуру. В активной фазе заболевания могут обнаруживаться изменения в легких, включая плеврит, мигрирующие легочные инфильтраты и ателектазы, возможен фиброзирующий альвеолит. Эндокринные изменения включают кушингоид, акне, гирсутизм и кожные стрии. Возможно развитие гинекомастии, тиреоидита Хашимото, микседемы и тиреотоксикоза, сахарного диабета. Неспецифический язвенный колит может возникать одновременно с хроническим активным гепатитом или осложнять его течение. К многочисленным внепеченочным системным поражениям при хроническом АИГ относят хроническую диарею, язвенный колит у 11% больных, плеврит и перикардит, хронический гломерулонефрит нередко с нефротическим синдромом, почечный канальцевый ацидоз. Частота внепеченочных «системных» проявлений при хроническом АИГ составляет 63—88% [13].

### 3. Проведение консультаций специалистов (класс рекомендаций С, уровень доказательств III)

Все пациенты с диагностированным АИГ должны наблюдаться гастроэнтерологом (С) [4], который: подтверждает диагноз АИГ (С); определяет показания к проведению пункционной биопсии печени (III); назначает лечение, так как иммуносупрессивная терапия неприемлема при других формах хронического гепатита и может иметь нежела-

тельные эффекты при использовании неадекватных доз (III), а симптоматически проявляющийся АИГ имеет высокий показатель смертности (55% за 5 лет), если остается без лечения (I); осуществляет контроль за пациентами с «переходными» формами заболеваний печени или при наличии нескольких нозологических форм заболеваний печени (III); проводит экстренную помощь пациентам с декомпенсацией печени (III); определяет показания к трансплантации печени (III) [4]. При лечении пациентов с АИГ гастроэнтерологом должно необходимо осуществлять регулярное мониторирование иммуносупрессивной терапии, для чего назначают повторные исследования общего анализа крови, изучают побочные эффекты препаратов и контролируют клиническое течение заболевания (III) [4].

Консультация хирурга необходима при выраженном асците для решения вопроса о необходимости выполнения лапароцентеза, а также при неэффективности консервативной терапии АИГ для определения показаний к трансплантации печени.

Консультацию анестезиолога-реаниматолога проводят пациентам с тяжелым течением АИГ для определения показаний к лечению в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Консультация психиатра необходима при нарушениях сознания у пациентов с выраженной активностью АИГ, при фульминантном течении заболевания, а также при нарушениях психоэмоционального статуса в рамках печеночной энцефалопатии.

Консультацию офтальмолога и осмотр глаз в щелевой лампе проводят у пациентов с АИГ для дифференциального диагноза с болезнью Вильсона.

Консультация инфекциониста показана пациентам с АИГ и маркерами вирусной инфекции для выявления источников инфицирования, определения мер профилактики дальнейшего распространения инфекции и определения контактных лиц, требующих обследования и лечения.

Консультация гинеколога может понадобиться пациенткам с аменореей [12, 13]; следует отметить, что регулярные менструации являются благоприятным признаком, однако их появление может быть связано с усилением симптомов и выраженности желтухи [12].

Консультация невролога необходима для выявления и лечения заболеваний периферической нервной системы, которые относятся к внепеченочным системным поражениям при АИГ. К ним относят, в том числе, периферическую нейропатию со снижением поверхностной и вибрационной чувствительности, *myasthenia gravis*, миалгию и миозит [13].

### 4. Выполнение электрофизиологических исследований

Электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях является обязательным исследованием

для уточнения причины болевого синдрома в брюшной полости. Известно, что признаками некоторых заболеваний сердца и коронарных артерий могут быть боли в животе, и наоборот, признаками заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта — боли за грудиной, в левой половине грудной клетки и т.д.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) необходима для диагностики печеночной энцефалопатии и оценки результатов лечения. Выявление изменений ЭЭГ у больных, страдающих заболеваниями печени и находящихся в ясном сознании, является достоверным признаком энцефалопатии [12].

### 5. Выполнение лабораторных исследований

**Общий анализ крови** входит в перечень исследований при первичной диагностике АИГ, однако обладает низкой чувствительностью и специфичностью при диагностике этого заболевания. Тромбоцитопения и лейкопения при этом встречаются часто и могут возникнуть еще до наступления поздней стадии портальной гипертензии и значительного увеличения селезенки. Также обычна легкая форма нормохромной нормоклеточной анемии [12]. Легкая анемия, лейкопения и тромбоцитопения связаны с увеличением селезенки (гиперспленизм). Гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса и эозинофильный синдром рассматриваются в рамках внепеченочных проявлений хронического АИГ [12]. Для хронического течения болезни особенно характерно стойкое повышение СОЭ (более 20 мм/ч) [13].

**Биохимический анализ крови** используют для подтверждения диагноза АИГ (С) [4].

Для АИГ наиболее характерны следующие изменения лабораторных биохимических показателей: повышение уровней сывороточных аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) в течение 6 мес и более или внезапное выявление их повышенных уровней ( $>1000$  Ед/л); соотношение щелочной фосфатазы к АСТ менее 1,5; нормальный или повышенный уровень конъюгированной фракции билирубина; нормальный уровень церулоплазмينا сыворотки или нормальный уровень суточной экскреции меди с мочой при уровне церулоплазмينا ниже нормы; насыщение трансферрина железом менее 45% [4].

Преобладающими изменениями при АИГ являются повышение уровней аминотрансфераз сыворотки крови, что может быть также характерно для тяжелого острого гепатита. Отчетливые признаки холестаза, проявляющиеся превышением уровня ЩФ (щелочной фосфатазы) в 2 раза и более по отношению к верхней границе нормы, заставляют усомниться в диагнозе АИГ. Только 21% пациентов с АИГ имеют уровни ЩФ сыворотки, превышающие в 2 раза верхний лимит нормы, и ни один из пациентов с АИГ не имеет уровень ЩФ, в 4 раза превышающий нормальные значения. Непропорцио-

нально повышенный уровень ЩФ сыворотки крови требует исключения альтернативного диагноза [9].

Прогностически неблагоприятным признаком, отражающим неэффективность инициальной иммуносупрессивной терапии АИГ, является отсутствие снижения функциональных биохимических тестов печени до уровня, не более 2—3-кратного превышения нормы [4].

При АИГ содержание меди и церулоплазмينا в сыворотке крови должны быть нормальными, однако у некоторых пациентов с АИГ может отмечаться повышение этих показателей, что требует исключения болезни Вильсона [3].

У пациентов с АИГ наиболее часто выявляется более выраженное повышение уровня аминотрансфераз, чем изменения показателей билирубина и щелочной фосфатазы [2, 3].

При выявлении холестаза с высоким содержанием конъюгированного билирубина и ЩФ необходимо исключать также внепеченочную обструкцию и холестатические формы вирусных гепатитов, лекарственное поражение печени, первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и перекрестные синдромы или переходные формы АИГ [2]. Перекрестному синдрому АИГ/ПБЦ свойственна картина обоих заболеваний; он наблюдается у 9% всех пациентов с ПБЦ. Диагноз перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ устанавливается при наличии не менее двух из четырех следующих критериев: уровень АЛТ в 5 раз и более превышает нормальные значения, IgG — в 2 раза и более; антитела к гладкой мускулатуре (SMA) содержатся в диагностическом титре; при гистологическом исследовании обнаруживают перипортальные ступенчатые некрозы. Перекрестный синдром АИГ/ПСХ наблюдается преимущественно у детей, обычно проявляясь в дебюте клинико-биохимическими признаками АИГ с последующим присоединением симптомов ПСХ. В развернутой стадии наряду с серологическими и гистологическими признаками АИГ выявляют биохимический синдром холестаза и фиброзные изменения желчных протоков в биоптатах печени [14]. В зависимости от результатов лабораторных исследований и данных гистологического исследования, рецидивы после прекращения лечения отмечают у 20—86% пациентов с АИГ. Сниженная сопротивляемость организма, артралгии и повышение уровня АСТ сыворотки крови являются характерными признаками рецидива АИГ. При изучении ткани печени обычно выявляют умеренно тяжелый или тяжелый пограничный гепатит, который имеется у пациентов с уровнем АСТ, более чем в 3 раза превышающим нормальные показатели. Каждый новый рецидив и повторное лечение увеличивают вероятность возникновения лекарственно-индуцированных побочных эффектов, цирроза, а следовательно, и необходимости в трансплантации

печени [11]. Заболевание с признаками иммунного гепатита, отличными от других аутоиммунных заболеваний печени и хорошим ответом на лечение препаратами КС, было описано у пациентов после трансплантации печени [3, 15]. АИГ *de novo* может возникать у 20—40% пациентов после трансплантации печени по поводу АИГ, но это не должно подвергать сомнению необходимость ее выполнения в связи с хорошими исходами в целом (II) [4]. Патогенез и диагностические критерии для *de novo* АИГ/ИГ не установлены, в связи с чем диагноз может базироваться на тех же самых критериях, что и АИГ или рецидив АИГ [3].

Для хронического АИГ характерны гиперпротеинемия (не менее 90—100 г/л) и повышение активности аминотрансфераз крови не менее чем в 5 раз, но редко более чем в 10 раз. Часто отмечают умеренную гипербилирубинемия с преобладанием конъюгированной фракции билирубина, умеренное (в 2 раза и менее) повышение активности щелочной фосфатазы крови и снижение уровня альбумина плазмы [13].

Для того, чтобы отличать АИГ от холестатических заболеваний, в Интернациональных диагностических критериях АИГ введены негативные значения для случаев, когда уровень ЩФ сыворотки крови по отношению к активности АСТ или АЛТ превышает 3,0.

При первичной диагностике АИГ у мужчин с отсутствием симптомов выявляют более низкие уровни аминотрансфераз, чем у пациентов с симптомами АИГ [9].

#### Коагулограмма

Протромбиновое время — маркер печеночного синтеза факторов свертывания (лучший прогностический признак развития острого нарушения функции печени), как правило, остается нормальным до поздних стадий хронического заболевания. При АИГ часто отмечают удлинение протромбинового времени [13], причем даже на ранних стадиях АИГ, когда функция гепатоцитов еще сохранена [12]. Наличие коагулопатии перед началом лечения является одним из предикторов неэффективности инициальной иммуносупрессивной терапии АИГ [4]. При наличии коагулопатии, асцита и/или содержания тромбоцитов менее  $70 \cdot 10^3$ /мкл, биопсию печени необходимо выполнять с большой осторожностью в связи с угрозой кровотечения [4].

*Определение группы крови и резус-фактора* входят в перечень исследований при первичной диагностике АИГ, что является необходимым в условиях высокого риска развития кровотечения (при циррозе).

*Определение антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2, Treponema pallidum* посредством реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) или иммуноферментного анализа (ИФА) входит в стандарт эпидемиологической

безопасности и проводится всем пациентам при первичной диагностике.

#### Определение аутоантител

Аутоантитела выявляют при различных заболеваниях печени и их присутствие само по себе не является диагностическим признаком АИГ [2].

Антитела к гладкой мускулатуре (SMA), антинуклеарные антитела (ANA) и антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1) составляют общепринятый перечень серологических маркеров АИГ и должны быть исследованы в первую очередь у пациентов при подозрении на АИГ [3, 9].

В зависимости от выявляемых аутоантител рассматривают два типа АИГ (АИГ 1-го и 2-го типа). *АИГ 1-го типа* характеризуется наличием циркулирующих ANA, SMA, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (p-ANCA), антителами к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP). *АИГ 2-го типа*, который встречается редко, преимущественно у детей 2—14 лет, характеризуется циркулирующими анти-LKM-1 в 100% случаев, изредка в сочетании с антителами к печеночному цитозольному протеину 1-го типа (анти-LC-1) [2]. Кроме того, при диагностике АИГ рекомендуют изучать антимитохондриальные антитела (АМА) в связи с необходимостью исключения ПБЦ [3].

ANA — одни из самых неспецифических маркеров АИГ, которые также могут определяться при ПБЦ, РСХ, вирусных и лекарственных гепатитах, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени [3]. Кроме того, сывороточные ANA встречаются примерно у 15% здоровых лиц в различных странах (преимущественно в старших возрастных группах). При АИГ они определяются при помощи реакции непрямой иммунофлюоресценции [3].

Наличие ANA характерно для 80% больных АИГ 1-го типа. Их титры по крайней мере 1:80 признаются как позитивные, но значение позитивности титров может изменяться в зависимости от используемых методик; более низкие титры могут признаваться позитивным ответом у детей [2].

Для диагностики АИГ позитивным считается титр ANA не менее 1:40, что выявляют у 50—75% больных [13]. Титр ANA может меняться в различные периоды АИГ [9].

Гомогенная (диффузная) и «крапчатая» картина при иммунофлюоресценции равноценны. «Крапчатая» картина чаще встречается у молодых больных с высокими уровнями сывороточных трансаминаз [12].

Наличие ANA, повышение уровня ЩФ и/или гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) сыворотки крови характерно для аутоиммунного холангита — одного из перекрестных синдромов или переходных форм АИГ в ПБЦ [2].

Антитела к гладкой мускулатуре (SMA) часто выявляют при АИГ, как правило, в высоких титрах в ассоциации с ANA. SMA, также как и ANA, могут определяться и при непеченочных заболеваниях, например, при ревматических болезнях; их обнаруживают с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции [3].

Наличие SMA характерно для АИГ 1-го типа (примерно у 70% больных). Их титры, по крайней мере 1:80, признаются как позитивные, но значение позитивности титров может меняться в зависимости от используемых методик; более низкие титры могут признаваться позитивным ответом у детей [2]. Титры, превышающие 1:40, выявляются редко, исключением является хронический АИГ 1-го типа. Антитела относятся к классу IgM, их появление можно рассматривать как следствие повреждения клеток печени [12].

АМА при АИГ, как правило, отсутствуют либо титр их очень низок [12]. При хроническом АИГ АМА встречаются у 11—28% больных, т.е. значительно реже, чем антинуклеарные и антигладкомышечные антитела [13].

Наиболее часто АМА выявляют при перекрестных синдромах или переходных формах от АИГ к ПБЦ, когда помимо АМА в крови больных при биопсии печени определяют гистологические признаки повреждения желчных протоков, что не характерно для АИГ. Эти пациенты не имеют клинически выраженного холестатического синдрома, помимо нетипичных для АИГ повреждений желчных протоков могут иметь другие гистологические признаки, а также давать худший ответ на терапию КС, чем пациенты без АМА. Наличие АМА исключает диагноз определенного АИГ при использовании Интернациональных критериев подсчета баллов [1].

Антитела к микросомам печени и почек (анти-LKM) впервые были идентифицированы в 1973 г. с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции и в настоящее время рассматриваются как один из серологических маркеров АИГ. Анти-LKM реактивны с проксимальными почечными канальцами и цитоплазмой гепатоцитов [3].

Гетерогенная группа анти-LKM 1, 2 и 3-го типов (анти-LKM-1,-2,-3) была ассоциирована с некоторыми иммуноопосредованными заболеваниями, такими как АИГ, лекарственно индуцированный гепатит, аутоиммунный полигландулярный синдром, а также с хроническими гепатитами С и D [3].

Патогенетическое значение анти-LKM-1 при АИГ в настоящее время уточняется, предполагается развитие молекулярной мимикрии в процесс выработки анти-LKM-1 [3]. Анти-LKM-1 характерны для 2-го типа АИГ; причем анти-LKM-1 и анти-LC-1 могут встречаться как по отдельности, так и вместе [2].

Анти-LKM-1 также могут быть выявлены при хроническом гепатите С [2]. Анти-LKM-1, имеющиеся у части пациентов с АИГ, могут перекрестно реагировать с белками вируса гепатита С (HCV). Соответствующий эпитоп, являющийся целью для аутоантител HCV, и основной линейный эпитоп для анти-LKM-1 у пациентов со 2-м типом АИГ локализуются в том же самом регионе [3].

Анти-LKM-3 выявляют примерно у 10% пациентов с АИГ 2-го типа изолированно или в комбинации с анти-LKM-1. Анти-LKM-3 были вначале выявлены у пациентов с гепатитом D и позднее — у пациентов с АИГ и инфекцией HCV [3].

Экспрессия *антител к печеночному цитозольному протеину 1-го типа (анти-LC-1)* и анти-LKM-1 характерны для 2-го типа АИГ. При АИГ 2-го типа анти-LC-1 наиболее часто сочетается с ALKM-1, но эти антитела могут выявляться и по отдельности [2].

Анти-LC-1 выявляют примерно у 50% пациентов с АИГ 2-го типа. Реже анти-LC-1 могут быть определены одновременно с SMA и ANA в сыворотке крови пациентов с АИГ 1-го типа и хроническим гепатитом С. Анти-LC-1 определяют с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, однако их статус может быть «замаскирован» более диффузным распространением анти-LKM-1. В связи с этим для их выявления используют другие технологии, например, двойную диффузию, иммуноблотт и встречный иммуноэлектрофорез [3].

*Антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA)* и *антитела к печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP)* были выявлены у пациентов с тяжелым течением АИГ. Эти антитела — специфичны для АИГ и с большой вероятностью являются одним из звеньев патогенеза заболевания [1].

Анти-SLA и анти-LP могут использоваться в качестве одного из маркеров рецидива АИГ [3].

Анти-SLA и анти-LP — наиболее специфичные аутоантитела, выявляемые при 1-м типе АИГ, но только в 10—30% случаев [2]. Анти-SLA и анти-LP могут быть обнаружены у ANA-, SMA- и анти-LKM-негативных пациентов с АИГ [3].

Анти-SLA и анти-LP определяют с помощью радиоиммунного и иммуноферментного исследования (ELISA), но они не могут быть идентифицированы с помощью иммунофлюоресценции [3].

В недавних исследованиях с использованием более чувствительных серологических тестов было обнаружено, что анти-SLA и анти-LP также определяют у детей с аутоиммунным холангитом и у пациентов с инфекцией HCV. Выявлено увеличение распространенности анти-SLA и анти-LP у пациентов с инфекцией HCV при наличии анти-LKM-1. Роль анти-SLA и анти-LP в аутоиммунных реакциях остается неясной. До сих пор не могут быть получены доказательства молекулярной мимикрии как

возможной причины появления анти-SLA и анти-LP [3].

*Антитела к асиалогликопротеиновым рецепторам (анти-ASGPR)* выявляют примерно у 90% всех пациентов с АИГ, в том числе и одновременно с ANA, SMA и анти-LKM-1. Однако они не являются специфичными для АИГ и могут также определяться при вирусных и лекарственно-индуцированных гепатитах, при ПБЦ. Асиалогликопротеины — это белки клеточных мембран гепатоцитов. Уровень анти-ASGPR коррелирует с воспалительной активностью заболевания и этот факт можно использовать в качестве одного из маркеров рецидива АИГ и для оценки эффективности лечения [3].

Идентификация циркулирующих *p-ANCA*, как и анти-SLA и анти-LP, иногда помогает в диагностике АИГ 1-го типа. Атипичные *p-ANCA* при АИГ обычно выявляют в комбинации с анти-SLA и анти-LP, но в редких случаях они могут быть идентифицированы изолированно [2]. У пациентов с АИГ 1-го типа, ПСХ и вирусными гепатитами *p-ANCA* определяют в 65—95% образцов сыворотки крови. *p-ANCA* обнаруживают с помощью реакции иммунофлюоресценции. Их роль при АИГ окончательно не установлена [3].

#### **Серологические исследования**

Повышение уровня IgG в сыворотке крови — один из характерных, хотя и не абсолютных, лабораторных признаков АИГ. Уровень IgG чаще всего превышает нормальные значения в 1,2—3 раза [2, 4, 9, 13]. При первичной диагностике АИГ у мужчин с бессимптомным течением заболевания выявляют более низкие уровни IgG, чем при клинически выраженном [9].

Повышение уровня *глобулинов* сыворотки крови, преимущественно за счет  $\gamma$ -глобулинов, уровень которых чаще всего больше нормальных значений в 1,2—3 раза, выявляют у большинства пациентов с АИГ [2, 3, 13].

Определение серологических маркеров инфекции вирусного гепатита В (HBV): HBs-Ag, анти-HBs (IgM, IgG), HBe-Ag, анти-HBe, анти-HBs; серологических маркеров инфекции вирусных гепатитов С и D (HCV и HDV): анти-HCV и анти-HDV (при наличии маркеров HBV-инфекции) проводят с целью дифференциальной диагностики, а также для исключения сопутствующих АИГ вирусных инфекций. При выявлении серологических маркеров соответствующих инфекций для определения репликации вирусов гепатитов В, С и D определяют HBV-DNA, HCV-RNA, HDV-RNA методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); количественное исследование назначают при позитивном результате ПЦР для вычисления вирусной нагрузки HBV, HCV и HDV.

Для дифференциальной диагностики с гемохроматозом исследуют показатели обмена железа. Гемохроматоз — наиболее частое генетическое заболевание печени; однако доказать отложения железа в организме затруднительно до достижения середины жизни. Это заболевание может приводить к развитию цирроза и рака печени, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и артрита. При установлении диагноза гемохроматоза исследуют содержание железа сыворотки крови натощак, общую железосвязывающую способность, а также содержание трансферрина и ферритина, проводят количественное определение индекса содержания железа при биопсии печени, HFE-генотипирование [16].

Определяют уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина, как правило, у пациентов с АИГ с исходом в цирроз печени для дифференциальной диагностики с циррозом, развившимся в результате недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина; концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина в сыворотке крови у пациентов с АИГ должна быть нормальной [3].

Альфа-фетопrotein (АФП) используют при скрининге пациентов с АИГ и другими хроническими заболеваниями печени для исключения ГЦК. Необходимо иметь в виду, что около 40% пациентов с доказанным гепатоцеллюлярным раком имеют нормальные уровни АФП [1]. При диагностике ГЦК АФП имеет высокое негативное (99%) и низкое позитивное прогностическое значение (от 9 до 39%) (II) [16]. У 35% пациентов с тяжелой формой АИГ выявляют повышение уровня АФП: обычно эти изменения выражены незначительно и нормализуются во время лечения КС. Подъем уровня АФП при длительном течении АИГ позволяет предположить наличие злокачественного процесса, однако его нормальное значение не исключает диагноз онкозаболевания [15].

#### **6. Проведение инструментальных исследований**

*Рентгенография органов грудной клетки* является обязательным исследованием для постановки клинического диагноза и выявления осложнений АИГ. В активной фазе АИГ в легких могут выявляться плеврит, легочные инфильтраты и ателектазы. Дилатацией прекапилляров можно объяснить выявляемое обеднение сосудистого рисунка. С высоким сердечным выбросом при хроническом заболевании печени может быть связано развитие легочной гиперволемии. Также могут быть обнаружены множественные легочные артериовенозные анастомозы и фиброзирующий альвеолит [12].

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и забрюшинного пространства* является скрининговым методом у пациентов с АИГ группы высокого риска для выявления ГЦК (пациенты мужского пола, возраст старше 45 лет, наличие цирроза пе-

чени, наследственный анамнез ГЦК), которым УЗИ органов брюшной полости необходимо проводить по крайней мере каждые 6 мес (В, С) [16]. При установлении диагноза ГЦК чувствительность УЗИ составляет от 67 до 87% [16].

У пациентов с АИГ для исследования минеральной плотности костей рекомендуется *остеоденситометрия*, особенно при необходимости назначения КС. При выявлении остеопении необходимо назначать препараты кальция в суточной дозе 1500 мг и витамин D в дозе 1000 МЕ. В случае выявления остеопороза необходима дополнительная терапия [4].

*Компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости* используются в основном для выявления признаков цирроза и портальной гипертензии при хроническом АИГ и применяются, как правило, после УЗИ с целью уточнения характера выявленных изменений.

*Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)* используют для диагностики варикозного расширения вен пищевода и желудка при портальной гипертензии, которая может развиваться при трансформации АИГ в цирроз печени. При этом степень варикоза определяют следующим образом:

I степень — варикозные вены спадаются при инсuffляции воздуха через эндоскоп;

II степень — при инсuffляции воздуха через эндоскоп вены не спадаются;

III степень — вены сливаются по всей окружности пищевода [17].

Пациентам с АИГ и циррозом рекомендуется проходить регулярное обследование (каждые 2—3 года, а при необходимости — чаще). При снижении уровня тромбоцитов крови менее  $100^3$ /мкл необходима ЭГДС для выявления варикоза и последующего профилактического лечения неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами, что снижает вероятность кровотечения при наличии крупных варикозных узлов [4]. При обследовании 143 пациентов с АИГ и циррозом печени обнаружение варикозно расширенных вен в пищеводе совпало со снижением содержания тромбоцитов менее  $100^3$ /мкл и увеличением диаметра портальной вены при УЗИ более 13 мм, в связи с чем вышеуказанные признаки являются показанием для проведения эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта (III) [4].

Проведение *пункционной биопсии печени* для верификации диагноза рекомендуется всем пациентам с измененными результатами биохимических проб печени (В) [4]. Биопсия печени может быть необходима для подтверждения диагноза и установления стадии гемохроматоза, АИГ и алкогольной болезни печени. Результаты гистологического исследования могут также помочь в определении прогноза заболевания [16]. Биопсия печени может обеспечить полезной прогностической информацией с

оценкой степени воспалительно-некротических процессов в печени и стадии фиброза [16]. Иногда у пациентов с АИГ выполнить пункционную биопсию печени невозможно вследствие выраженных нарушений свертывающей системы крови [12].

*Гистологическое исследование биоптатов печени* при АИГ выявляет картину, аналогичную таковой при хроническом гепатите, т.е. специфических признаков АИГ не существует, хотя определенные изменения являются характерными именно для этого заболевания [2]. Результаты гистологического исследования биоптатов печени могут быть аналогичными при АИГ, токсическом или вирусных гепатитах (II) [4].

Наиболее часто выявляемые морфологические изменения при биопсии печени у пациентов с АИГ характеризуются перипортальным гепатитом (ступенчатые некрозы или пограничный гепатит) с разрушением пограничной пластинки в области ворот печени; дольковым (лобулярным) гепатитом с выраженной клеточной инфильтрацией вдоль синусоидов в сочетании с дегенеративными или регенеративными изменениями; инфильтрацией портальных долек плазматическими клетками [15]. АИГ преимущественно характеризуется мононуклеарно-клеточным инфильтратом, проникающим через пограничную пластинку, т.е. пограничным гепатитом, который прогрессирует до лобулярного поражения печени. Может наблюдаться переизбыток плазматических клеток, выявление которых ранее привело к использованию термина «плазмноклеточный гепатит». Фиброз всегда выявляют в самых легких формах АИГ, а при прогрессировании заболевания он становится более выраженным, происходит деформация печеночной дольки и появляются узлы регенерации, в результате чего возникает цирроз [2]. Признаки цирроза при биопсии могут быть определены при первичной диагностике АИГ (III) [4].

Гистологическая картина печени может улучшиться или полностью нормализоваться при частичном или полном ответе на лечение, т.е. при ремиссии АИГ. Отсутствие изменений или ухудшение гистологической картины при исследовании биоптата может наблюдаться соответственно при неэффективности лечения или у пациентов с рецидивом АИГ. Центролобулярные некрозы выявляют у пациентов с острым, но нефульминантным началом заболевания [1, 18]: такая гистологическая картина встречается у 18% пациентов с АИГ и ассоциируется с более низкой частотой цирроза и более высокими уровнями аминотрансфераз и билирубина, чем у пациентов без таких проявлений [1, 18]. Последующие гистологические исследования выявляют переход центролобулярного некроза в пограничный гепатит, что не требует пересмотра диагноза [1].

Помимо того, что для инвазивной методики пункционной биопсии печени существует множе-

ство ограничений и противопоказаний (тяжелое состояние пациента, нарушение свертывающей системы крови, тромбоцитопения, асцит), это исследование сопряжено с развитием целого ряда осложнений, таких как болевой синдром (10—30%), внутрибрюшное кровотечение (0,5%), воспалительный процесс в месте пункции (1,5%) [19]. Кроме того, после процедуры пункционной биопсии печени в 0,01—0,1% случаев описаны летальные исходы [20, 21]. Достаточное количество материала для адекватной гистологической оценки изменений в печени удается получить лишь в 16% случаев [22]. В 1998 г. во Франции была предложена новая неинвазивная методика ультразвуковой эластографии печени для характеристики выраженности фиброза, позволяющая в короткие сроки оценивать изменения в динамике, в том числе на фоне лечения [23—25]. В 2007 г. метод был зарегистрирован в России [26] и в совокупности с неинвазивным серологическим фибротестом (учитывающим уровни  $\alpha_2$ -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, ГТПП и общего билирубина) все шире внедряется в клиническую практику [27, 28].

Для установления диагноза и оценки эффективности лечения используют шкалу Международных диагностических критериев АИГ (табл. 2).

Кроме того, международной группой по изучению АИГ были предложены упрощенные диагностические критерии АИГ (табл. 3) [29].

## 7. Лечение

### Общие рекомендации

*Режим* должен быть щадящим, адаптированным к возможностям пациента. Необходимо прекращение употребления алкоголя, особенно на стадии цирроза печени. В зависимости от тяжести рецидива АИГ рекомендуется соблюдение соответствующего режима — от общего при легком рецидиве заболевания до постельного при тяжелом.

Поддержание хорошо сбалансированной по калорийности и содержанию белков *диеты* признано необходимым условием терапии пациентов с АИГ (С) [4]. Диетические ограничения у пациентов с АИГ неоправданны до момента появления признаков печеночной недостаточности (С) [4]. При АИГ и асците рекомендовано использовать диету с ограничением соли [4]; а при содержании натрия сыворотки крови менее 130 ммоль/л пациентам с АИГ рекомендуется ограничивать потребление жидкости [4]. При наличии печеночной энцефалопатии у пациентов с АИГ поощряется ограничение общего количества протеинов в рационе, с потреблением главным образом белка растительного происхождения [4]. Необходимо контролировать массу тела и предотвращать ожирение у пациентов с АИГ, которым требуется лечение гормональными препаратами [4].

В связи с высокой восприимчивостью к вирусным гепатитам А и В пациентов с АИГ, их необходимо вакцинировать против указанных инфекций.

### Медикаментозная терапия

У больных с выраженной активностью АИГ и печеночной недостаточностью с целью дезинтоксикации и коррекции белковых и водно-электролитных расстройств проводится инфузионная терапия.

Наиболее благоприятные результаты лечения пациентов с АИГ (конечные точки) могут быть достигнуты при условии продолжения терапии до нормализации уровней аминотрансфераз, билирубина,  $\gamma$ -глобулинов, IgG и гистологической картины печени. При достижении этих условий и отмене терапии снижается частота рецидивов АИГ до 60% [30], при этом конечные точки лечения могут быть достигнуты примерно у 40% пациентов [1, 11, 14, 30].

Важно быстрее начало лечения пациентов с диагностированным АИГ с целью недопустимости прогрессирования заболевания, его трансформации в цирроз и присоединения печеночной недостаточности.

### Стандартные схемы лечения пациентов с АИГ

Применение КС считается оправданным при всех формах АИГ [5, 6, 8, 31]. Прогнозируемая выживаемость пациентов, получивших лечение, составляет 85% в течение 10 лет и 74% в течение 20 лет, что сопоставимо с аналогичными показателями среди здоровых лиц [11, 14].

В стандартных инициальных схемах лечения АИГ используют монотерапию преднизолоном или его комбинацию с азатиоприном; эффективность этих схем примерно одинакова, а решение о выборе того или иного способа лечения зависит от конкретных особенностей пациента [3]. И комбинированная, и монотерапия значительно улучшают показатели выживаемости пациентов с АИГ [4].

В одном из исследований показатель выживаемости в течение 2 лет пациентов с АИГ, получивших монотерапию преднизолоном в дозе 15 мг в сутки, был выше по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, получивших монотерапию азатиоприном в суточной дозе 75 мг (95 и 72% соответственно) (I) [4, 12].

При быстром ответе на лечение реже происходит трансформация АИГ в цирроз и снижается потребность в трансплантации печени; у пациентов старше 60 лет в течение 24 мес ответ на лечение выявляют чаще, чем у пациентов моложе 40 лет (94 и 64% соответственно) [32]. В случае неполного ответа проводят длительное поддерживающее лечение низкими дозами КС и/или иммунодепрессантами. Предпочтительным подходом в данной ситуации является применение низких доз преднизолона (10 мг в сутки) в комбинации с азатиоприном (50 мг

Таблица 2. Международные диагностические критерии АИГ [6]

Показатель	Балл
Пол:	
женский	+2
мужской	0
Исследование крови	
Щелочная фосфатаза/АСТ (или АЛТ):	
>3,0	-2
1,5—3	0
<1,5	+2
Общий глобулин сыворотки, $\gamma$ -глобулин, или IgG:	
более чем в 2 раза превышают норму	+3
в 1,5—2 раза превышают норму	+2
в 1—1,5 раза превышают норму	+1
ниже нормы	0
Аутоантитела (титры ANA, SMA или анти-LKM-1):	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
Антимитохондриальные антитела:	
присутствуют	-4
отсутствуют	0
Другие аутоантитела (p-ANCA, anti-LC-1, anti-SLA/LP, anti-ASGPR):	
присутствуют	+2
Генетические факторы: HLA B8-DR3 или DR4:	
имеются	+1
Маркеры вирусных гепатитов:	
анти-HCV (IgM)	-3
HBsAg или анти-HBc (IgM)	-3
RNA HCV	-3
другие вирусные маркеры	-3
отсутствуют	+3
Указания в анамнезе	
Переливание крови/препаратов крови:	
да	-2
нет	+1
Злоупотребление алкоголем:	
<25 г/сут	+2
>60 г/сут	-2
Другие аутоиммунные заболевания:	
имеются	+2
Патоморфологические изменения, выявленные при биопсии печени:	
ступенчатые некрозы и лобулярный гепатит + мостовидные некрозы	+3
только ступенчатые некрозы	+2
выраженная плазмноклеточная инфильтрация	+1
розеткообразование	+1
отсутствие любого из вышеперечисленных признаков	-5
изменения желчных протоков:	
незначительные	-1
выраженные	-3
другие изменения	-3
Ответ на лечение:	
полный	+2
частичный	0
нет ответа	-2
рецидив после окончания терапии	+3
Общий балл (перед лечением):	
подтвержденный диагноз АИГ	>15
вероятный диагноз АИГ	10—15
Общий балл (после лечения):	
подтвержденный диагноз АИГ	>17
вероятный диагноз АИГ	12—17



Таблица 3. Упрощенные диагностические критерии АИГ

Показатель	Критерии	Балл
Аутоантитела	ANA, или SMA, или анти-LKM>1:40	1
	ANA, или SMA, или анти-LKM>1:80	
IgG (или $\gamma$ -глобулины)	Анти-SLA/LP положительны (>20 ед.)	2
	Верхняя граница нормы	1
Гистологическая картина	Превышает нормальные значения на 10% и более	2
	Схожая с АИГ	1
Отсутствие вирусного гепатита	Типичная для АИГ	2
	Да	2
	Нет	0
Подтвержденный АИГ: >7 баллов; вероятный АИГ: >6 баллов		

в сутки), что позволяет уменьшить проявление токсичности КС [33].

Наличие или отсутствие цирроза печени у пациентов с АИГ не должно служить препятствием к началу лечения, а попытки отмены терапии после достижения конечных точек лечения должны быть предприняты у всех пациентов с неактивным АИГ [11, 14].

Женщинам в постменопаузе и пациентам пожилого возраста с АИГ доза КС должна быть редуцирована с целью профилактики остеопороза. Перед началом терапии КС и в процессе лечения с периодичностью 1 раз в год им необходимо исследовать минеральную плотность костей с помощью остеоденситометрии и с превентивной целью назначать бифосфонаты. Этой группе пациентов также назначают препараты кальция и витамин D<sub>3</sub> (I) [4].

**Кортикостероиды системного действия.** Терапия КС способствует уменьшению активности воспаления и тяжести фиброза в печени [11, 14]; у 25% пациентов с АИГ, получавших лечение КС, зафиксирован регресс фиброза (II) [4]. Преднизолон в суточной дозе 30–40 мг назначают до достижения конечных точек лечения (нормализация уровней аминотрансфераз, билирубина,  $\gamma$ -глобулинов и гистологической картины печени), момента признания лечения неэффективным, неполного ответа или проявления токсичности препарата (ожирение, неконтролируемый сахарный диабет, выраженный остеопороз).

В среднем продолжительность лечения до нормализации лабораторных тестов составляет 22–24 мес; при этом гистологическое улучшение может отставать от клинического и лабораторного разрешения на 3–8 мес, а терапия должна быть продолжена по крайней мере еще на 3 мес от этой точки. В европейских странах лечение проводят в течение 2 лет, после чего рассматривают вопрос о возможности его отмены. Нормализация уровней аминотрансфераз, билирубина,  $\gamma$ -глобулина и разрешение гистологической картины печени снижают риск рецидива заболевания после отмены лечения в 3–11 раз [11, 14].

**Иммунодепрессанты.** Для уменьшения необходимой дозы КС, требуемой для поддержания ремиссии у пациентов с АИГ, им рекомендуется дополнительно назначать азатиоприн.

Азатиоприн — важнейший компонент стандартных схем лечения АИГ [1, 2, 11] и длительной поддерживающей терапии; он является предшественником меркаптопурина. Перед началом лечения азатиоприном рекомендуется исследовать уровень тиопуриновой метилтрансферазы (ТРМТ) [4]. ТРМТ переводит 6-меркаптопурин в неактивный 6-метилмеркаптопурин, который снижает эритроцитарные уровни 6-тиогуанинов, с действием которых связаны и терапевтическое, и токсическое действие препарата. В одном из исследований установлено, что проведение рутинного скрининга активности ТРМТ перед назначением стандартной низкой дозы азатиоприна не уменьшает частоту индуцированных азатиоприном и связанных со снижением концентрации ТРМТ токсических эффектов у пациентов с АИГ по сравнению с пациентами, не прошедшими такой скрининг [1]. Однако установлено, что наиболее часто индуцированная азатиоприном цитопения развивается у пациентов с АИГ и выраженным фиброзом печени, у пациентов с циррозом печени и нормальными или высокими уровнями ТРМТ по сравнению с пациентами без цирроза и низкими уровнями ТРМТ (84% против 45%) [1].

При обследовании 30 пациентов с АИГ, которые получали иммуносупрессивную терапию и имели клиническую, биохимическую и гистологическую ремиссию заболевания, вскоре после отмены лечения в 87% случаев обнаружен рецидив заболевания. В данной ситуации рекомендуют повторное назначение терапии иммунодепрессантами в тех же схемах и дозах, как и в начале лечения (II) [4].

Большинство пациентов с АИГ, достигших ремиссии заболевания в результате лечения комбинацией преднизолона и азатиоприна, могут получать поддерживающую терапию одним азатиоприном, что минимизирует осложнения длительного применения КС (II) [4].

Лечение с помощью адекватной терапии иммунодепрессантами не предотвращает трансформации АИГ в цирроз печени (II) [4].

Отмену терапии иммунодепрессантами у больных АИГ осуществляют только при достижении ремиссии заболевания. Перед отменой терапии иммунодепрессантами у пациентов с АИГ рекомендовано убедиться в поддержании стабильно нормальных биохимических печеночных показателей в течение, по крайней мере, от 6 мес до 2 лет лечения поддерживающими дозами иммунодепрессантов, что требуется для сохранения клинической и биохимической ремиссии заболевания (преднизолон <5 мг в сутки и/или азатиоприн 1—2 мг на 1 кг массы тела в сутки); для выявления неактивной стадии болезни рекомендуют выполнять повторную биопсию печени; в случае развития рецидива заболевания после отмены терапии иммунодепрессантами необходимо повторное назначение препаратов в тех же дозировках, как и в начале лечения [4].

Несмотря на то что у некоторых пациентов с АИГ после отмены лекарственной терапии удается сохранить ремиссию, большинству из них требуется длительное поддерживающее лечение. Редко ремиссия АИГ после отмены лечения сохраняется у пациентов с наличием цирроза при инициальной биопсии, в связи с чем в таких случаях показана длительная поддерживающая терапия. Принятие решения о назначении монотерапии азатиоприном или использовании его в качестве спарринг-препарата КС должно приниматься в результате оценки возможности развития побочных эффектов при длительном использовании КС и азатиоприна. У пациентов, длительно получающих поддерживающую монотерапию азатиоприном, часто развиваются артралгии [2].

При использовании стандартной комбинированной схемы лечения КС и азатиоприном после достижения ремиссии АИГ КС отменяется, а доза азатиоприна повышается (до 2 мг на 1 кг массы тела в сутки) и сохраняется в течение длительного времени. При средней продолжительности наблюдения в течение 67 мес у 83% пациентов, получавших такое лечение, сохранялась ремиссия; при гистологическом исследовании биоптатов печени было выявлено неактивное или минимально активное заболевание у 94% пациентов, при этом выраженность обусловленных приемом КС побочных эффектов уменьшилась или они исчезли у большинства больных [11]. Наиболее частыми побочными эффектами, проходящими после отмены препарата, были артралгия (63%), лимфопения (57%) и миелосупрессия (7%). Новообразования обнаруживали у 8% пациентов, но их ассоциация с применяющимися режимами лечения не была установлена [11].

Меркаптопурин в суточной дозе 50 мг с ее увеличением до 1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки выпол-

няет роль альтернативного препарата для пациентов с АИГ и неэффективностью азатиоприна [1].

*Факторами риска рецидива АИГ* являются: наличие цирроза, время достижения нормализации уровня АСТ свыше 6 мес, высокое исходное значение  $\gamma$ -глобулинов крови и плазмноклеточная инфильтрация портальных трактов при гистологическом исследовании (II) [4].

*Для поддержания длительной ремиссии АИГ* используют низкие дозы КС (преднизолон 5—10 мг в сутки), их комбинацию с азатиоприном (1—2 мг на 1 кг массы тела в сутки), либо монотерапию азатиоприном [3].

*Альтернативные способы лечения АИГ* должны рассматриваться при неэффективности КС и/или иммунодепрессантов, а также при их непереносимости [3]. Особая потребность в таких препаратах возникает в условиях трансплантации.

Применение будесонида (КС с низкой системной абсорбцией) оправдано при длительной терапии КС или их комбинации с азатиоприном в связи с высоким риском развития побочного действия препаратов. Выявлено, что у пациентов с отсутствием цирроза печени и портальной гипертензии (либо с невыраженной портальной гипертензией) этот препарат с более чем 90% клиренса первого прохождения в печени способен поддерживать длительную ремиссию АИГ с меньшими системными эффектами КС [3].

Будесонид можно назначать в качестве терапии первой линии у некоторых пациентов с АИГ [5, 34, 35].

В европейском рандомизированном контролируемом исследовании применение будесонида у ранее не получавших лечение пациентов с АИГ было более эффективным и ассоциировалось с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с преднизолоном [36].

Будесонид неэффективен в случаях развития резистентности или зависимости от КС. Использование будесонида у пациентов с циррозом печени чревато развитием побочных эффектов в связи со снижением его метаболизма в печени. Основным преимуществом препарата над системными КС заключается в отсутствии влияния на минеральную плотность костной ткани у пациентов с АИГ без цирроза печени [11].

*Ингибиторы кальцинейрина* (циклоспорин и такролимус) также рассматривались в альтернативных схемах лечения АИГ. Использование циклоспорина представляется эффективным у пациентов с АИГ и наличием устойчивости к лечению препаратами КС [2, 11]. В дозе 5—6 мг на 1 кг массы тела в сутки циклоспорин можно применять как в качестве терапии первой линии, так и в качестве вспомогательно-го лечения у пациентов с АИГ. Препятствует широкому применению циклоспорина при АИГ большая

вероятность развития побочных эффектов этого препарата (нефропатия, почечная недостаточность, артериальная гипертензия, малигнизация и другие) [5, 6, 11].

Такролимус применяют в качестве эмпирической терапии для пациентов, устойчивых к терапии КС и после их отмены; наиболее частыми побочными эффектами такролимуса являются почечная недостаточность, тремор, головная боль и парестезии [11]. В небольшом открытом исследовании использование такролимуса в дозе 4 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес способствовало улучшению уровней аминотрансфераз и билирубина сыворотки крови с допустимым уровнем риска (т.е. было отмечено небольшое повышение уровней креатинина и азота мочевины крови) [11]. При наблюдении за 11 пациентами с АИГ, которые получали лечение такролимусом на протяжении 25 мес, доза которого титровалась в зависимости от концентраций в сыворотке между 1,7 и 10,7 нг/мл (в среднем 3 нг/мл), удалось добиться значительного снижения уровней аминотрансфераз сыворотки крови и уменьшения гистологических признаков активности АИГ [11].

Использование *антиметаболитов* и, в частности, микофенолата мофетила также рассматривают в качестве альтернативного лечения АИГ, влияющего на активность воспаления при АИГ [11]. Данные относительно использования микофенолата мофетила при лечении АИГ крайне ограничены [2]. Этот препарат можно назначать в качестве альтернативы у пациентов с АИГ, не переносящих азатиоприн, что было продемонстрировано в трех небольших клинических исследованиях, в которых обычно использовалась доза микофенолата мофетила 1000 мг 2 раза в сутки [11]. Потенциальным преимуществом микофенолата мофетила над азатиоприном является его независимость от катаболизма тиропуриновой метилтрансферазы [11]. Применение микофенолата мофетила также ассоциировано с частым возникновением нежелательных эффектов (тошнота, рвота, диарея, панкреатит, сыпь и др.) и должно рассматриваться у пациентов с АИГ и непереносимостью азатиоприна при интактных желчных протоках и у детей [37].

Использование *препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)* при лечении пациентов с АИГ связано с ее иммуномодулирующими свойствами (предположительно подавление продукции иммуноглобулинов) [3]. Имеются ограниченные сведения относительно использования УДХК при лечении АИГ [2]. УДХК — хорошо переносимое средство; однако его самостоятельное значение при терапии АИГ, либо в комбинации с иммуносупрессивной терапией в настоящее время изучено недостаточно. В неконтролируемых исследованиях выявляли уменьшение гистологических изменений в печени, улучшение клинических проявлений и

улучшение биохимических тестов у пациентов с легким АИГ, но использование УДХК в качестве вспомогательной терапии у пациентов с тяжелым АИГ не оправдывает надежд [3].

В настоящее время разрабатывают новые технологии *клеточной и молекулярной терапии*, направленные на регулирование иммуносупрессии. В частности, рассматривается применение ритуксимаба — химерных моноклональных анти-CD20-антител, предположительно направленных против критических патогенетических механизмов, лежащих в основе АИГ [11]. Применение этих субстанций требует всестороннего изучения и осторожности, так как в одном из клинических экспериментов была выявлена индукция АИГ и печеночной недостаточности инфликсимабом [1].

Примерно для 10% пациентов с АИГ *трансплантация печени* остается единственным способом сохранить им жизнь. Показания для трансплантации печени при АИГ аналогичны таковым при других хронических заболеваниях печени [3].

Необходимость трансплантации печени рассматривается у пациентов с АИГ и печеночной недостаточностью, персистирующей желтухой либо при неэффективности иммуносупрессивной терапии. Известно, что пересадка печени увеличивает показатель выживаемости пациентов с печеночной недостаточностью, вызванной АИГ (С) [4]: так, 5-летняя выживаемость пациентов с АИГ после соответствующей операции превышает 80% (II) [4]; а 10-летняя выживаемость — 75% [2, 11], показатель рецидива при этом превышает 42% [2].

Пациентов с печеночной недостаточностью или фульминантным течением АИГ, у которых отсутствует улучшение на фоне иммуносупрессивной терапии, лиц с терминальными стадиями заболевания печени, которые быстро не отвечают на лечение КС, особенно при нарастании признаков холестаза, следует рассматривать как кандидатов для трансплантации печени в срочном порядке [3, 11].

Кандидатами для трансплантации печени обычно являются пациенты с АИГ и отсутствием раннего ответа в течение 6 мес лечения и больные, которые не достигли ремиссии АИГ в течение 3 лет непрерывного лечения [3]. Ранний ответ на лечение КС у пациентов с тяжелым АИГ является прогностически благоприятным показателем, определяющим отсутствие необходимости в операции [11].

Трансплантация печени требуется при развитии устойчивости пациентов к иммуносупрессивной терапии или при ее непереносимости, а также в терминальных стадиях АИГ [2]. Признаки АИГ выявляют по крайней мере у 17% пациентов в течение 5 лет после трансплантации, особенно у тех, кому проводили неадекватную иммуносупрессию; реакция отторжения может быть наиболее частым осложнением у пациентов, подвергшихся трансплан-

Таблица 4. План обследования пациентов с АИГ в стационаре

Мероприятие	Приемное отделение		Терапевтическое отделение	
	1 ч.	1—3-е сутки	4—14-е сутки	15—30-е сутки
Объективный осмотр				
Обязательные				
Сбор жалоб и анамнеза	+	+	+	+
Стандартное клиническое обследование + специальное клиническое исследование пациента с заболеванием печени: выявление телеангиоэктазий, геморрагий, петехий; кровоточивости десен и носовых кровотечений; интенсивности желтухи кожных покровов и слизистых оболочек; выявление расширенных подкожных вен передней брюшной стенки, свободной жидкости в брюшной полости (асцита), отеков нижних конечностей, увеличения печени и селезенки; выявление гинекомастии у мужчин, стрий на коже боковых поверхностей брюшной стенки, бедер, верхних конечностей, спине и груди; контрактуры Дюпюитрена (ульнарная контрактура ладонного апоневроза III—IV пальцев верхних конечностей)	+	+	+	+
Консультация гастроэнтеролога/гепатолога	+			
Дополнительные				
Консультация хирурга	+			
Консультация анестезиолога-реаниматолога	+			
Консультация психиатра	+			
Консультация офтальмолога		+		
Консультация инфекциониста		+		
Консультация гинеколога (для женщин)	+			
Консультация невролога	+			
Функциональные методы исследования				
Обязательные				
ЭКГ в 12 стандартных отведениях	+	1 раз в 7 дней у больных старше 40 лет		
Дополнительные				
ЭЭГ		+		
Лабораторные методы исследования				
Обязательные				
Общий анализ крови	+		+	+
Биохимический анализ крови: глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, общий белок и фракции, альбумин, мочевая кислота, сывороточное железо, медь, церулоплазмин, креатинин, мочевины, аммиак, желчные кислоты, фосфор, калий, натрий, хлориды, кальций	+		+	+
Коагулограмма (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, международное нормализованное отношение)	+			
Определение группы крови и резус-фактора	+			
Определение антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к <i>Treponema pallidum</i> (РПГА или ИФА)	+			
Определение антинуклеарных антител (ANA)	+			
Определение антимитохондриальных антител (AMA)	+			
Определение антител к гладкой мускулатуре (SMA)	+			
Определение содержания IgM, IgA, IgG, циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови	+			
Электрофорез белков сыворотки крови		+		
Общий анализ мочи	+		1 раз в 5 дней (при отсутствии отклонений в исходном анализе)	
Дополнительные				
Определение антител к микросомам печени и почек (анти-LKM)		+		

Окончание табл. на след. стр.

Таблица 4. План обследования пациентов с АИГ в стационаре (окончание)

Определение антител к печеночному цитозольному протеину (анти-LC)		+	
Определение антител к растворимому печеночному антигену (анти-SLA)		+	
Определение антител к печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP)		+	
Определение антинейтрофильных цитоплазматических антител (p-ANCA)		+	
Определение серологических маркеров HBV-инфекции: HBs-Ag, анти-HBc (IgM, IgG), HBe-Ag, анти-HBe, анти-HBs	+		
Определение серологических маркеров HCV- и анти-HDV инфекции: анти-HCV, анти-HDV (при наличии маркеров HBV-инфекции) для исключения коинфекции	+		
Исследование крови методом ПЦР на HBV-ДНК, HCV-РНК, HDV-РНК, количественное исследование HBV-ДНК, HCV-РНК, HDV-РНК			+
			При позитивном результате серологической реакции
Исследование показателей обмена железа (общая железосвязывающая способность, ферритин, трансферрин)		+	
Определение содержания альфа1-антитрипсина		+	
Определение содержания альфа-фетопротеина		+	
Исследование суточной экскреции меди с мочой		+	
Исследование кала на скрытую кровь		+	
	Методы визуализации		
	Обязательные		
Рентгенография органов грудной клетки		+	
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства		+	
Остеоденситометрия			+
			Перед началом лечения КС для исключения остеопороза
	Дополнительные		
Компьютерная или МРТ органов брюшной полости			+
ЭГДС		+	
Ультразвуковая эластография печени	+		+
	Инвазивные методы исследования		
	Дополнительные		
Пункционная биопсия печени			+
	Морфологические методы исследования		
	Дополнительные		
Гистологическое исследование биоптатов печени			+

тации печени по поводу АИГ по сравнению с пациентами, перенесших трансплантацию печени по поводу неаутоиммунных заболеваний [11].

### 8. Образование пациента

Пациенты должны знать, что АИГ не является наследственным заболеванием, хотя отмечается повышенная распространенность аутоиммунных заболеваний среди ближайших родственников [4].

Пациенты с АИГ должны быть информированы о проводящемся лечении и прогнозе их заболевания (А) [4], а также о том, что традиционное лечение АИГ дает возможность сохранения нормального качества жизни, а в случае проведения адекватной иммуносупрессивной терапии показатель 10-летней выживаемости превышает 95% (II) [4]. Необходимо сообщать пациенткам с АИГ о том, что противопоказаний к беременности у них нет даже при необхо-

димости продолжения терапии КС или азатиоприном [4]: при беременности заболевание течет неагрессивно, а ухудшение функции печени при АИГ встречается редко (III) [4], хотя «вспышки активности» могут встречаться как на ее фоне, так и после ее разрешения [4].

При АИГ не требуется особых диетических ограничений, кроме состояния декомпенсации функции печени (асцит, печеночная энцефалопатия), хотя заболевание чувствительно к ежедневному или интенсивному употреблению алкоголя [4].

Пациентам с АИГ следует избегать длительных и тяжелых путешествий и командировок. При невозможности выполнения этой рекомендации необходимо строго выполнять режим профилактических прививок перед посещением эндемичных районов и проводить профилактику паразитарных заболеваний [4].

Таблица 5. План лечения пациентов с АИГ в стационаре

Мероприятия	Терапевтическое отделение
Общие рекомендации	Рекомендации полностью отказаться от алкоголя, прекратить курение, ограничить применение препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом
Режим	Палатный При тяжелом течении (выраженной активности) АИГ, печеночной недостаточности — режим постельный
Диета	№5. Ограничения употребления соли и жидкости при отечно-асцитическом синдроме, белка — при энцефалопатии
Белковые растворы	Инфузионная терапия (при тяжелом течении АИГ, печеночной недостаточности) 10% раствор альбумина внутривенно капельно по 100—200 мл/сут При выполнении парацентеза — на каждый литр удаленного объема асцита (при объеме более 5 л) требуется восполнение 8—10 г альбумина внутривенно капельно, но не более 50 г/сут Плазма крови внутривенно капельно до 300 мл/сут
Растворы электролитов	0,9% раствор натрия хлорида до 1000 мл/сут
Коллоидные растворы	Декстран 400 мл/сут
Раствор декстрозы (глюкозы)	5—10% раствор декстрозы по 500—1000 мл/сут
КС системного действия	Медикаментозное лечение <i>Начальная терапия:</i> преднизолон в дозе 20—60 мг/сут внутрь при монотерапии АИГ; при комбинированном лечении болезни (с азатиоприном или меркаптопурином) преднизолон применяется в дозе 15—30 мг/сут <i>Поддерживающее лечение:</i> преднизолон в дозе 5—15 мг/сут при монотерапии АИГ; при комбинированном лечении заболевания (с азатиоприном или меркаптопурином) в дозе 5—10 мг/сут
Иммунодепрессанты	<i>Начальная терапия:</i> азатиоприн в дозе 50—100 мг/сут в комбинации с преднизолоном <i>Поддерживающее лечение:</i> азатиоприн в дозе 50—200 мг/сут при монотерапии АИГ; при комбинированном лечении заболевания (с преднизолоном) в дозе 50—150 мг/сут <i>Начальная терапия:</i> меркаптопурин в дозе 25—100 мг/сут при комбинированном (с преднизолоном) лечении АИГ как альтернатива азатиоприну <i>Поддерживающее лечение:</i> меркаптопурин в дозе 25—100 мг/сут при монотерапии АИГ; при комбинированном лечении заболевания (с преднизолоном) в дозе 25—100 мг/сут как альтернатива азатиоприну
КС с низкой системной абсорбцией	<i>Начальная терапия:</i> будесонид по 3 мг внутрь (1 капсула) 3 раза в день ежедневно у пациентов с легким АИГ <i>Поддерживающее лечение:</i> будесонид 3 мг внутрь (1 капсула) 2 раза в день ежедневно при развитии лекарственной токсичности или при неполном ответе на стандартное лечение КС или их комбинацию с иммунодепрессантами
Ингибиторы кальцинейрина	<i>Начальная терапия:</i> циклоспорин — 5—6 мг/(кг·сут) в качестве терапии первой линии и в качестве альтернативного лечения у пациентов с АИГ с непереносимостью КС или имеющих противопоказания к их назначению <i>Поддерживающее лечение:</i> циклоспорин — 5—6 мг/(кг·сут) в качестве терапии первой линии и в качестве альтернативного лечения у пациентов с АИГ, устойчивых к стандартной терапии КС или их комбинации с иммунодепрессантами <i>Поддерживающее лечение:</i> такролимус 4 мг 2 раза в сутки в качестве альтернативного лечения у пациентов с АИГ, устойчивых к стандартной терапии КС или их комбинации с иммунодепрессантами
Антиметаболиты	<i>Начальная терапия, поддерживающее лечение:</i> микофенолат мофетил 1000 мг 2 раза в сутки у пациентов с устойчивым к лечению заболеванием или у пациентов с побочными лекарственными реакциями или непереносимостью азатиоприна, меркаптопурина или обоих
Препараты УДХК	<i>Начальная терапия, комбинированное лечение:</i> урсофальк 10—15 мг/(кг·сут) иногда используется в качестве компонента комбинированного лечения АИГ в комбинации с преднизолоном и/или азатиоприном при легком АИГ
Моноклональные антитела	Ритуксимаб, инфликсимаб — препараты перспективных экспериментальных режимов лечения АИГ
Трансплантация печени	При АИГ, осложненном печеночной недостаточностью (при кровотечении из варикозных вен, асците, печеночной энцефалопатии), или персистирующей желтухе либо при неэффективности иммуносупрессивной терапии
Образование пациентов	Информация о проводящемся лечении и прогнозе заболевания, необходимости соблюдения диеты и режима, отказа от приема алкоголя и курения, недопустимости приема препаратов, обладающих гепатотоксическим действием

Пациенты с АИГ и циррозом должны избегать использования аспирина и всех других нестероидных противовоспалительных средств, бензодиазепинов и аминогликозидов с целью исключения возможности кровотечений, печеночной энцефалопатии и повреждения почек [4].

Оптимальный план ведения пациентов с АИГ в стационаре отражен в табл. 4 и 5. Установление диагноза АИГ проводят с помощью подсчета баллов по шкале Международных диагностических критериев или с помощью упрощенных диагностических критериев АИГ (см. табл. 2, 3), а оценку выраженности

фиброза печени — с помощью серологического неинвазивного фибро-теста (с учетом показателей  $\alpha_2$ -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, ГГТП и общего билирубина) перед началом и в конце лечения.

## Заключение

В данном исследовании приведены современные диагностические и лечебные мероприятия при

аутоиммунном гепатите — относительно редко встречающимся хроническом воспалительном заболевании печени неизвестной этиологии. С позиций доказательной медицины рассматриваются необходимость того или иного метода диагностики и лечения. Авторы надеются, что приведенные в статье положения будут способствовать улучшению качества медицинской помощи пациентам с АИГ, помогут коллегам в работе и приглашают их к обсуждению данной проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Czaja A.J.* Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 255—262.
2. *Krawitt E.L.* Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54—66.
3. *Manns M.P., Vogel A.* Autoimmune Hepatitis, From Mechanisms to Therapy. *Hepatology* 2006; 43: S132—S144.
4. *Heathcote J.* Autoimmune Hepatitis. American College of Physicians. PIER (Physicians Information and Education Resource) 2006.
5. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей.* Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М 2005.
6. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М 2005.
7. *Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Burrouhs A.K., Cancado E.R.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929—938.
8. *Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vierling J.M.* Practice Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193—2213.
9. *Czaja A.J.* Autoimmune Hepatitis. Approach to Diagnosis. *Medscape General Medicine* 2006; 8 (2): 55.
10. <http://pier.acronline.org/physicians/diseases/d.536/d536.html>
11. *Montano-Loza A.J., Czaja A.J.* Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 202—214.
12. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М 1999.
13. *Логинов А.С., Блок Ю.Е.* Хронические гепатиты и циррозы печени. М 1987.
14. *Буеверов А.О.* Возможности клинического применения урсодезокси-холевой кислоты. *Consilium medicum* 2005; 7: 460—463.
15. *МакНелли П.Р.* Секреты гастроэнтерологии. Пер. с англ. М; СПб 1998.
16. *Fontana R.J., Lok A.S.F.* Hepatitis B. American College of Physicians. PIER, Physicians' Information and Education Resource 2006.
17. *Falck-Ytter Y., McCullough A.J.* Cirrhosis. American College of Physicians. PIER — Physicians' Information and Education Resource 2006.
18. *Hofer H., Oesterreicher C., Wrba F.* Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006; 59: 246—249.
19. *Castera L., Negre I., Samii K., Buffet C.* Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999; 30: 1529—1530.
20. *McGill D.B., Racela J., Zinsmeister A.R., Ott B.J.* A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99: 1396—1400.
21. *Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Wright H., Tzakis A.* Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993; 55: 1087—1090.
22. *Bedossa P., Dargere D., Paradice V.* Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449—1457.
23. *Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F., Christidis C., Ziol M., Poulet B., Kazemi F., Beauprat M., Palau R.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705—1713.
24. *Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., Darriet M., Couzigou P., De Ledinghen V.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343—350.
25. *Fraquelli M., Rigamonti C., Cazazza G., Conte D., Donato M.F., Ronchi G., Colombo M.* Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968—973.
26. *Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В., Исаков В.А., Каганов Б.С.* Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. Экспер клин гастроэнтерол 2008; 2: 40—49.
27. *Pavlov Ch., Konvalova O., Glushenkov D., Zolotarevskii V., Ivashkin V.* Evaluation and comparative analysis of liver fibrosis non-invasive diagnostic methods in patients with chronic hepatitis C and B: Doppler ultrasonography, elastography and fibrotest. *Ultrasound in medicine and biology*, 12<sup>th</sup> Congress of the World Federation for ultrasound in medicine and biology, Sydney, Australia 2009.
28. *Glushenkov D.V., Konvalova O.N., Pavlov Ch.S., Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T.* Sensitivity and Specificity of Fibro Test in patients with Chronic Hepatitis C/B at Different Stages of Hepatic Fibrosis. *Hepatol Intern* (official journal of the Asian Pacific Association for the study of the liver) 2008; 2 (Suppl. 2): 48.
29. *Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., Bittencourt P.L., Porta G., Boberg K.M., Hofer H., Bianchi F.B., Shibata M., Schramm C., de Torres B.E., Galle P.R., McFarlane I., Hans-Peter Dienes H.-P., Lohse A.W.* International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169—176.
30. *Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J.* Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relaps. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1005—1012.
31. *Czaja A.J.* Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 269—291.
32. *Czaja A.J.* Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 161—167.
33. *Czaja A.J.* Autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1: 113—143.
34. *Csepregi A., Rothen C., Treiber G., Malfertheiner P.* Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1362—1366.
35. *Zandieh I., Krygier D., Wong V., Howard J.* The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 388—392.
36. *Manns M.P., Wöynarowsky M., Kriesel W.* European AIH-BUC-Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1198—1206.
37. *Aw M.M., Dhawan A., Samyn M., Bargiota A., Mieli-Vergani G.* Mycophenolatemofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009; 51: 156—160.

## Синдром раздраженного кишечника: коморбидное соматопсихическое заболевание<sup>1</sup>

В.М. МАХОВ, Л.В. РОМАСЕНКО, Т.В. ТУРКО, Н.Н. ШЕПТАК

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

### Irritated bowel syndrome is a co-morbid somatopsychic condition

V.M. MAKHOV, L.V. ROMASENKO, T.V. TURKO, N.N. SHEPTAK

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

По определению II Римского консенсуса, функциональное заболевание ЖКТ — это «вариабельная комбинация хронических или рецидивирующих симптомов, не объясняемых структурными или биохимическими изменениями». В отличие от соматической патологии, когда основа заболевания — это идентифицированное нарушение структуры органа, приводящее к нарушению функции, критерии функциональных заболеваний ЖКТ основаны на интерпретации симптомов. Следовательно, возможно несоответствие между жалобами пациента, его оценкой состояния здоровья и отсутствием морфологических, биохимических и других проявлений патологии. Наиболее значимым по распространенности в популяции, трудности диагностики, затратам на обследование и лечение в структуре «функциональной» патологии является синдром раздраженного кишечника (СРК). Распространенность СРК в большинстве стран в среднем составляет 10–20%. Уровень культуры и социальное положение в значительной мере определяют частоту обращаемости населения по поводу СРК: в развитых странах она более высока.

Синдром раздраженного кишечника является биопсихосоциальным функциональным кишечным расстройством, в основе которого лежит взаимодействие психосоциального воздействия и сенсоромоторной дисфункции. Результаты междисциплинарных исследований позволяют считать, что значительная часть пациентов (40–60%), обратившихся к гастроэнтерологу, страдают нарушениями функциональной природы и помимо гастроэнтерологической помощи нуждаются в серьезной коррекции эмоционального и психического статуса [1,2,7,8].

В 1988 г. в Риме Международная группа по изучению функциональной патологии желудочно-ки-

шечного тракта впервые официально утвердила термин «синдром раздраженного кишечника»; дала его определение и разработала критерии постановки диагноза, получившие в дальнейшем название «Римские критерии СРК».

В 1999 г. в Риме были приняты следующие диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (Римские критерии II):

— наличие болей или абдоминального дискомфорта в течение 12 (не обязательно последовательных) нед за последние 12 мес в сочетании с двумя из следующих трех признаков:

— купирующиеся после акта дефекации;  
— ассоциирующиеся с изменением частоты стула;

— ассоциирующиеся с изменением формы кала.

Симптомы, подтверждающие диагноз СРК, разнообразны и включают следующие позиции:

- частота стула менее чем 3 раза в неделю;
- частота стула более чем 3 раза в день;
- твердый или бобовидный кал;
- разжиженный или водянистый кал;
- натуживание при дефекации превышает 25% общего времени, затраченного на этот процесс;
- императивные позывы на акт дефекации (невозможность задержать опорожнение кишечника);
- ощущение неполного опорожнения кишечника;
- выделение слизи во время акта дефекации;
- чувство переполнения, вздутия или переливания в животе.

В 2006 г. согласованы и представлены Римские критерии III функциональных расстройств кишечника и подгрупп СРК. В критерии внесен показатель пороговой частоты проявления симптомов, необходимый для соответствия им, а именно — 3 или более дней в месяц в течение последних 3 мес. Продолжительность симптомов сокращена до «более чем 6 мес» до постановки окончательного диагноза. Уточнены также подтипы СРК.

<sup>1</sup>РМЖ «Человек и Лекарство». Ч. 2, №12, 2012, с. 610–614.



Функциональные расстройства кишечника не ограничиваются СРК и включают также следующие нарушения:

- функциональный метеоризм;
- функциональный запор;
- функциональная диарея;
- функциональное расстройство кишечника без

дальнейшего уточнения (неспецифическое функциональное кишечное расстройство).

В отдельную категорию выделяется функциональная абдоминальная боль (синдром абдоминальной боли и неспецифическая функциональная абдоминальная боль) в случаях, когда не обнаруживается очевидной взаимосвязи между болью и функционированием кишечника. Однако и синдром абдоминальной боли, и метеоризм, и запор, и диарея являются частью критериев СРК, в связи с чем порой бывает очень трудно выделить отдельный функциональный синдром из симптомокомплекса в составе СРК.

Основными этиопатогенетическими факторами СРК считают:

- нарушения висцеральной чувствительности;
- психосоциальные воздействия;
- нарушения моторики;
- нарушения секреции.

Висцеральная гиперчувствительность является ведущим звеном в генезе клинических проявлений СРК. Обсуждаются возможные патофизиологические механизмы висцеральной гиперчувствительности при СРК. Ведущим является гипералгезия — снижение порога болевой чувствительности в ответ на растяжение стенки кишки. Этот феномен имеет большое диагностическое значение. В изменении болевой чувствительности, видимо, также участвуют такие факторы, как снижение ингибирующего влияния эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов и др.) на восприятие входящих болевых стимулов в ЦНС, отсутствие обезболивающего эффекта опиатов и изменение продукции и метаболизма серотонина, определяющего чувствительность нейрорецепторов автономной нервной системы, и восприятие боли в ЦНС.

К нарушению моторики и секреции, возможно, причастны еще повышенная чувствительность к воздействию гастроинтестинальных гормонов (ВИП, холецистокинин, мотилин) и нейромедиаторов, а также гиперпродукция в кишечнике биологически активных нейротропных веществ.

Первичное нарушение двигательной функции кишечника изначально рассматривалось как патофизиологическая основа СРК, при этом было отмечено отсутствие изменений моторики у пациентов в базальных условиях, но наблюдался аггравированный моторный ответ кишечника на прием пищи. Однако эти изменения были неспецифичны, и характерные только для СРК нарушения моторики определить не удалось.

Более успешным оказалось изучение особенностей восприятия боли и цереброэнтеральных взаимодействий. Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста обнаружил феномен висцеральной гиперчувствительности при быстром механическом растяжении стенки прямой кишки у больных с СРК.

Было обнаружено 2 вида висцеральной гиперчувствительности:

- 1) снижение порога восприятия боли;
- 2) более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия.

Висцеральная гиперчувствительность у больных с СРК наблюдалась избирательно только в отношении механических стимулов, а применение электрических, термических и химических воздействий на стенку кишки не выявило различий восприятия по сравнению со здоровыми лицами. Характерно, что при СРК наблюдался диффузный характер нарушения восприятия боли на всем протяжении кишечника. Выраженность висцеральной гиперчувствительности прямо коррелировала с симптомами СРК, а баллонно-дилатационный тест оказался легко воспроизводимым, высокоспецифичным и чувствительным методом исследования. В связи с этим висцеральная гипералгезия расценивается как биологический маркер СРК, а баллонно-дилатационный тест — как специфичный (95%) и чувствительный (70%) метод диагностики СРК и оценки эффективности лекарственных препаратов при их клинических испытаниях.

Условием формирования висцеральной гиперчувствительности считается воздействие так называемых «сенсibiliзирующих факторов». К ним относятся в первую очередь внутрикишечные раздражающие субстанции. Это компоненты пищи: растительная клетчатка, избыточное количество жира, углеводы, не поддающиеся ферментативному гидролизу (бобовые, кукуруза, ксилит, сорбит, лактулоза и др.), а также невсосавшиеся деконъюгированные желчные и жирные кислоты, моно- и дисахариды. Важную роль играют продукты жизнедеятельности кишечных бактерий (органические кислоты, бактериальные токсины и др.). Рассматриваются также кишечная инфекция и физическая травма.

СРК не является недавно открытой патологией, достаточно большое количество известных заболеваний полностью или частично соответствуют симптоматике СРК, отражая, как правило, ведущий синдром. Перечень велик (более 30), в частности это синдром раздраженной толстой кишки (colon irritable), хронический спастический колит, функциональная колопатия, кишечная колика, дискинезия толстой кишки, слизистая колика (colica mucosa), невроз кишечника, спастическая толстая кишка, функциональный кишечный синдром, «несчастли-

вая толстая кишка», мукозный колит, спастический запор, нервная диарея.

По выраженности симптомов, характеру развития заболевания, особенностям личности, вегетативного и психического статуса, а также по обращаемости к врачам и поведению контингент больных принято подразделять на две группы — «непациенты» и «пациенты» с СРК.

1-ю группу, а это 70—75% больных, составляют «непациенты», т.е. лица, которые или никогда не обращались к врачу по поводу симптомов СРК, или однажды обратившись, пройдя обследование и получив рекомендации по лечению, более к врачам не обращаются. Эти больные, как правило, хорошо приспособляются к своему заболеванию, быстро учатся сосуществовать с ним и самостоятельно справляться с симптомами болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни, они ведут себя как практически здоровые люди — отсюда и название группы.

В противоположность 1-й группе, 2-ю составляют «пациенты» с СРК. Это, как правило, лица длительно и тяжело болеющие, они часто обращаются к врачам разных специальностей, трудно поддаются лечению, неоднократно подвергаются инвазивным диагностическим процедурам и даже оперативным вмешательствам. Именно эти пациенты входят в контингент так называемых «трудных больных». Качество жизни этих лиц снижается, трудоспособность ограничена, а ведут они себя как больные с тяжелым органическим заболеванием при явно удовлетворительном общем состоянии, хорошем внешнем виде и отсутствии признаков прогрессирования болезни.

Отличительной особенностью СРК является многообразие жалоб — и гастроэнтерологических, и негастроэнтерологических, а также наличие психоневрологических расстройств. Пациенты могут предъявлять жалобы, свойственные нейроциркуляторной дистонии с разными синдромами — кардиалгическим, респираторных расстройств, астеническим, цефалгическим и т.д.

Главным отличием СРК от других функциональных кишечных расстройств является обязательное наличие боли.

Соотношение «пациенты»—«непациенты» зависит главным образом от психоэмоциональных и социально-бытовых факторов и ситуаций.

К врачам общей практики и гастроэнтерологам обращаются около  $\frac{1}{3}$  больных, имеющих клинические проявления СРК. У женщин СРК диагностируют в 2 раза чаще, чем у мужчин, обращаемость к врачам среди них выше, отмечено также, что симптомы—критерии СРК чаще наблюдали у женщин — пациенток гинеколога.

Потребность во врачебной консультации — один из компонентов, определяющих степень тяже-

сти функциональных расстройств кишечника, в том числе и СРК.

Легкая степень: больные либо вообще не обращаются к врачу, либо обращаются редко, порой однократно, удовлетворены рекомендациями, адаптированы к окружающей среде.

При средней степени тяжести пациенты имеют бытовые, социальные, производственные проблемы. Эти проблемы нередко являются, по их мнению, причинами ухудшения состояния, наряду с перенесенными инфекциями, приемом антибиотиков. Рекомендованное лечение приносит облегчение, но ремиссии нестойкие.

Тяжелое течение характеризуется неудовлетворительными результатами терапии, резким падением показателей качества жизни, усугублением психоэмоциональных проблем, потерями в профессиональной, семейной, личной сферах («кишечные инвалиды»). Клиника демонстрирует коморбидность — полиорганную и терапевтически-психиатрическую.

Четкая коморбидность психовегетативного, эмоционального статуса и состояния системы пищеварения в первую очередь обусловлена общностью гуморальной регуляции. Ведущую роль при этом играет серотонин-биогенный амин, участвующий в регулировании сна, аппетита, памяти, восприятия боли, сокращений и расслаблений гладкой мускулатуры, калий-натриевом обмене.

В клинической картине СРК обращают на себя внимание особенности жалоб и анамнеза. Можно отметить:

- многообразие, красочность и необычность жалоб;
- подчеркнутую связь с жизненными ситуациями, особенно с нутритивными и психогенными факторами;
- суточный ритм жалоб и самочувствия — улучшение к вечеру, отсутствие жалоб ночью;
- спонтанность ремиссий;
- нехарактерное для соматической нозологии течение болезни;
- отсутствие эффекта от «стандартной» терапии;
- многочисленность обследований, консультаций, диагнозов, госпитализаций («богатая коллекция»).

Но следует отметить, что жалобы больных реальны, а не придуманы.

Объективное состояние больных СРК обычно не соответствует тяжести предъявляемых жалоб, но оно соотносится с их личностными особенностями и психопатологическими расстройствами невротического, аффективного и невротоподобного регистров. По нашим данным, лишь у 5% пациентов с СРК при психиатрическом обследовании не было выявлено каких-либо психических расстройств.

У лиц без психической патологии функциональные расстройства кишечника носили симптоматический характер и хорошо купировались традиционными методами терапии. У подавляющего числа пациентов была выявлена психическая патология: аффективные расстройства — у 40% (34% — циклотимия, 6% — дистимия), личностные расстройства различной структуры — у 38%, ипохондрические — у 17% больных.

Психологическое тестирование больных с СРК выявило преобладание эмоционально нестабильных акцентуаций характера (эмотивных, циклоидных, демонстративных, ригидных) по К. Леонгарду; регистр психических расстройств по шкале SCL-90 определялся депрессивным, тревожным, тревожно-фобическим и соматизированным синдромами. Особенность психики таких больных отметил проф. В.П. Сербский, он писал: «больные с пораженным пищеварением являются пессимистами, постоянно чувствующими свое нездоровье и смотрящими самыми мрачными глазами на жизненный круговорот».

Значительное количество выявляемых личностных и психических расстройств при рассматриваемой патологии может быть причиной недопонимания, ведущего к ошибкам и конфликтам. Мы предполагаем следующие опасности, подстерегающие терапевта (в отсутствие психиатра):

- отнести СРК к чисто нервным (или психическим) заболеваниям;
- возлагать надежду на успокаивающий эффект «дальнейших обследований»;
- не назначить своевременно лекарства, снижающие тревогу и депрессию;
- не проявить настойчивость при назначении консультации психиатра (психотерапевта);
- не использовать современный арсенал гастроэнтерологических средств.

Что желательно получить от консультации (лучше совместной работы) психиатра:

- исключить (или диагностировать) психоорганическое заболевание;
- определить значение психического компонента в клинической картине;
- назначить психотропную терапию с учетом функционального состояния органов пищеварения и получаемого терапевтического лечения;
- найти приемлемый для терапевтической практики диагноз, объясняющий психоэмоциональные девиации.

До настоящего времени у психиатров не существует общепризнанного понимания клинической сущности СРК. Высказывается мнение, что СРК — маска психического заболевания, вариант «болезненного поведения» при личностном расстройстве и даже отдельная «психофункциональная патология» как вариант психосоматического заболевания.

Нам представляется, что СРК — сложный симптомокомплекс, интегрирующий моторные, секреторные дисфункции кишечника и различные психопатологические нарушения. СРК можно также рассматривать как неспецифический синдром функционального уровня и при соматических, и при психических расстройствах.

В терапии СРК особо важно оценить влияние особенностей личности пациента, его психологических особенностей, воспринять его шкалу значимости психосоциальных стрессов, объединить соматическое и психическое.

СРК в своей динамике во многом зависит от образа жизни и восприятия больным своей болезни и лечения.

В соответствии с Римскими критериями III [9] выделяют:

- СРК с запором;
- СРК с диареей;
- смешанный СРК;
- неклассифицированный СРК.

Значительным шагом вперед является выделение «постинфекционного СРК» (ПСРК). Показано, что  $\frac{1}{3}$  больных СРК имеют связь с перенесенной кишечной инфекцией [4—6, 10].

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки при ПСРК выявляет умеренную инфильтрацию собственной пластинки (у 8% обследованных). На фоне дисбактериоза толстой кишки отмечено повышение в слизистой ИЛ-6 и ФНО-1 $\beta$ . Сообщается о повышении в ткани кишки трипсина IV, мезотрипсина, серотонина, тучных клеток.

Сформированы диагностические критерии ПСРК:

- в анамнезе — ОКИ;
- антитела к возбудителю ОКИ в крови в низких титрах;
- маркеры ОКИ в кале;
- изменение фекальной микрофлоры;
- высокий бактериальный рост в тонкой кишке;
- снижение показателей иммунитета;
- положительный эффект терапии кишечными антисептиками, энтеросорбентами, пробиотиками.

Прослежено, что наличие антигенов шигелл сопровождается болями в левой подвздошной области (отмечаются запоры, тенезмы), выявление антигенов иерсиний ассоциируют с болями в илеоцекальной области, болями в суставах, субфебрильной температурой тела, чаще имеет место вариант с диареей. Разлитые боли в животе, поносы наблюдаются при выявлении в крови антигенов сальмонелл.

Для коррекции микрофлоры предлагают 5-НОК, нитроксолин, невигамон, интетрикс, фуразалидон, эрсефурил, рифаксимин [11].

Вполне возможно влияние кишечного микробного пейзажа на вегетативный и эмоциональный

статус, так, *E. coli* продуцируют нейротрансмиттеры бактериального происхождения —  $\gamma$ -аминомасляную кислоту и глутамат, а они участвуют в возникновении тревожно-фобических расстройств. С этим, видимо, связано наблюдение, из которого следует, что коррекция микрофлоры кишечника улучшает нервно-психический статус.

Диагностика СРК основывается на оценке стойкой совокупности клинических симптомов. При этом физикальное исследование является важным диагностическим фактором. Оно придает пациенту уверенность и помогает выявить важную органическую патологию.

Не все пациенты нуждаются в проведении колоноскопии — в частности, только пациенты с «тревожными симптомами» и признаками, а также лица старше 50 лет. Необходимость проведения дальнейших исследований и эндоскопии толстой кишки должна быть обусловлена наличием «тревожных симптомов».

Жалобы и данные анамнеза позволяют выявить немотивированное снижение массы тела, ночную симптоматику, постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ, начало в пожилом возрасте, рак толстой кишки у родственников.

При физикальном обследовании тревогу вызывают лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия и др. Лабораторные показатели, относящиеся к «тревожным»: кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, ускорение СОЭ, изменения в биохимических анализах.

Основные принципы лечения СРК следующие:

1. Диета.
2. Купирование болевого синдрома — спазмолитики.
3. Нормализация моторных нарушений кишечника.
4. Нормализация функции центральной нервной системы (психотропные средства) и снижение висцеральной чувствительности (антидепрессанты и нейролептики).
5. Нормализация ферментного состояния кишечника — пищеварительные ферменты, адсорбенты.

При назначении диеты учитывается вариант СРК. Необходимо следить, чтобы диета была адекватной, сбалансированной.

При СРК с преобладанием диареи необходимо ограничить в рационе газообразующие продукты, растительную клетчатку, жиры, молоко и индивидуально непереносимые продукты. При СРК с преобладанием болей и метеоризма необходимо ограничить в рационе пищевые волокна, газообразующие продукты, молоко. При СРК с запорами необходимо:

1. Употребление пищи с высоким содержанием пищевых волокон.

2. Регулярный прием пищи (особенно важным является прием завтрака).

3. Достаточное употребление жидкости (желательно — до 2 л в сутки).

4. Регулярное опорожнение кишечника.

5. Ежедневная физическая активность.

Особую роль играют растворимые пищевые волокна (пребиотики), эффект которых обеспечивается:

- увеличением объема кишечного содержимого, что стимулирует рецепторы толстой кишки;
- увеличением концентрации воды в кале;
- увеличением бактериальной массы;
- волокна являются важным субстратом для продукции короткоцепочечных жирных кислот (молочная, пропионовая) и газов (метан, водород, диоксид углерода).

Пациенты с СРК часто обращаются к альтернативным методам лечения, в том числе к фитотерапии. Растительные средства занимают особую нишу в структуре лекарственных средств, пользуясь доверием и популярностью у значительной части населения. Отмечено, что наибольшими поборниками лекарств растительного происхождения являются женщины. Растительные средства имеют сложный состав, содержат ряд действующих компонентов, которые и солитарно, и содружественно оказывают разноплановые действия, что весьма желательно при дисфункциональных расстройствах.

В народной медицине при заболеваниях ЖКТ, в том числе функциональных, используют настои и отвары растений, обладающих преимущественно ветрогонным, спазмолитическим действием (плоды фенхеля, укропа, петрушки, кориандра, цветки ромашки, душицы и др.). Иногда применяют седативные травы — валериану, мелиссу, ромашку. Возможно использование различных специализированных сборов.

В последнее время все чаще предпочтения отдаются готовым фитопрепаратам, зарегистрированным как лекарственное средство. Для этого существует ряд причин, основными из которых, помимо удобства применения, являются качество и безопасность используемого сырья, стандартизированное содержание активных действующих веществ в готовых формах и серьезная научно-доказательная база, демонстрирующая эффективность и безопасность препарата.

На российском рынке уникальным фитопрепаратом, обладающим рядом эффектов, направленных на возможные патогенетические механизмы СРК, является Иберогаст. Препарат нормализует тонус гладкой мускулатуры ЖКТ: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тоне и моторике

оказывает тонизирующее, прокинетическое действие. Помимо этого, он обладает выраженным противовоспалительным, ветрогонным действием, а также включает седативные компоненты.

Эффективность и безопасность применения препарата Иберогаст при функциональных заболеваниях ЖКТ, в том числе СРК, были продемонстрированы в ряде крупных клинических исследований [3, 12].

Анализ применения при СРК препаратов STW5 (Иберогаст) и STW5II в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировал эффективность, достоверно превышающую эффект приема плацебо. Препарат STW5 включал иберийку горькую, ромашку, перечную мяту, тмин, солодку, Melissa лимонную, чистотел, корень дудника, расторопшу. Препарат STW5II — иберийку горькую,

ромашку, перечную мяту, тмин, солодку, Melissa лимонную.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало 208 больных СРК, из них 124 женщины. Продемонстрировано, что при приеме STW5 (Иберогаста) позитивный эффект статистически значимо превысил результат приема плацебо (по окончании курса лечения общие абдоминальные симптомы (по ВАШ) при применении Иберогаста составили 27,3 против 45,5 при плацебо ( $p < 0,05$ )). Отмечено, что позитивное влияние не зависело от преобладания тех или иных симптомов.

Таким образом, Иберогаст является новым лекарственным препаратом растительного происхождения, обладающим рядом важнейших свойств, необходимых при лечении СРК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Прянишникова А.С. и др. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника. Лечащий врач 2011; 7: 10–14.
2. Ардатская М.Д. Синдром раздраженного кишечника. Клиническая лекция. Consilium Medicum 2010; 12: 8: 48–54.
3. Мадиш А., Хольтман Ж., Пляйн К., Хотц Дж. Лечение синдрома раздраженного кишечника препаратами растительного происхождения: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Российский медицинский журнал гастроэнтерологии 2004; 19: 271–279.
4. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Лечащий врач 2010; 7: 16–19.
5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А., Потапова В.Б. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника или хронический колит? Материалы V съезда общества гастроэнт. России и XXXII сессии ЦНИИГ, Москва 3–6 февраля 2005 г. М.: Анахарсис 2005; 482–483.
6. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И. и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Тер. арх 2009; 81: 2: 39–45.
7. Петров Д.П. Синдром раздраженного кишечника. Consilium Medicum 2009; 11: 8: 41–43.
8. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии. Consilium Medicum 2011; 1: 69–73.
9. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology 2006; 130: 5: 1377–1390.
10. McKeown E.S., Parry S.D., Stansfield R. et al. Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after non-gastrointestinal and intestinal infection. Neurogastroenterol Motil 2006; 18: 839–843.
11. Pimenel M., Park S., Mirocha J. et al. The effect of a non-absorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: A randomized trial. Ann Intern Med 2006; 145: 557–563.
12. Simmen U., Kelber O., Jaggi R. et al. Relevance of the herbal combination of STW 5 for its binding affinity to the muscarinic M3 receptor. Naunyn-Schmiede-berg's Arch. Pharmacol 2003; 367 (Suppl. 1A): R22.

Для подготовки данной работы были использованы материалы с сайта <http://рмж.рф>

Дата добавления: 14.12.2012. Читать полностью: <http://www.km.ru/referats/332624-sindrom-razdrzhenhogo-kishechnika-%E2%80%93-komorbidnoe-somatopsikhicheskoe-zabolevanie>



## Евель Савельевич Башинский

3 июня 2014 г. на 76-м году жизни скоропостижно скончался Генеральный директор издательства «Медиа Сфера» Евель Савельевич Башинский.

Е.С. Башинский родился 5 марта 1939 г. в Кузьминках, которые спустя 20 лет стали районом Москвы. Здесь же прошли его школьные годы, уже тогда, под влиянием старшего брата Владимира, он на всю жизнь пристрастился к литературному творчеству.

В 1956 г. Е.С. Башинский поступил в Московский горный институт на факультет строительства горных предприятий. На III курсе в жизни студента Башинского произошел судьбоносный поворот: вместе с однокурсниками Б. Зислиным и А. Кусковым он начал писать сценарии и скетчи для факультетских «капустников», которые сразу стали знаменитыми, а к V курсу переросли в один большой общестуденческий.

Вскоре Башинский, Зислин и Кусков — коллективный творческий псевдоним «Настроевы» — показали свои произведения Аркадию Райкину и стали его постоянными авторами. По воспоминаниям очевидцев, из всей троицы мэтр советской эстрады за тонкий юмор и интеллект особо выделял Элика Башинского, как называли его близкие, или Элю — так называл его Аркадий Райкин.

После окончания института Е.С. Башинский работал в Гидроспецпроекте, во Всесоюзном институте «Оргэнергострой», где стал начальником отдела, и в РИА «ЛЛД» в должности генерального директора.

В 1993 г. вместе со старшим сыном Савелием Башинским он основал издательство «Медиа Сфера». На сегодняшний день оно является одним из крупнейших в стране и выпускает более 20 рецензируемых научно-практических медицинских журналов в печатной и электронных версиях, в том числе для iPad, ведет единственный в России образовательный телеканал интернет-вещания — Первый медицинский канал. Под руководством Евеля Савельевича сформировался особый стиль работы издательства, характерными элементами которого стали творческий подход к решению проблем, слияние традиционных основ и инновационных тенденций в издательской деятельности, содействие развитию отечественной медицины и интеграции российской и мировой медицинской науки и практики.

Благодаря незаурядным личным качествам Евеля Савельевича среди друзей и коллег издательства много выдающихся деятелей здравоохранения, ведущих специалистов различных областей медицины, а также медицинских вузов, НИИ и научных медицинских обществ.

Генеральным директором, глубоко вникающим во все аспекты работы издательства, он оставался до последнего дня. Организаторский талант, человеческая доброта, мудрость и отзывчивость Евеля Савельевича Башинского навсегда останутся в нашей памяти.

Коллектив издательства «Медиа Сфера» искренне разделяет боль этой тяжелой утраты с родными и близкими Евеля Савельевича и выражает им самые глубокие соболезнования.

## 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](mailto: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 повторов.

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 кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

15. В списке литературы каждый источник дается 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 список 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 пристатейным списком литературы.

Упомянутые 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, подтверждаются 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 Rooyen 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](mailto:gastro@mediasphera.ru)

*Редакция*

# Договор публичной оферты\*

г. Москва

## 1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, **Лицензиар** автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** неисключительные права на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

## 2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя автора произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступать на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, **Лицензиар** должен уведомить об этом **Лицензиата**.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

## 3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

## 4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

\*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 10. Клиническая дерматология и венерология; 11. Лабораторная служба; 12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 13. Проблемы репродукции; 14. Проблемы эндокринологии; 15. Профилактическая медицина; 16. Российская стоматология; 17. Российский вестник акушера-гинеколога; 18. Стоматология; 19. Судебно-медицинская экспертиза; 20. Терапевтический архив; 21. Флебология; 22. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 23. Эндоскопическая хирургия.