

doi: 10.17116/dokgastro20143439-45

Оценка возможности выполнения оперативного лечения колоректального рака на фоне цирроза печени

А.Г. ЙУЛДАШЕВ¹, Е.В. ЖИЛЯЕВ¹, А.В. КИСЕЛЕВА¹, Н.В. ЖИЖКО¹, М.С. НАВРУЗБЕКОВ³,
Б.Н. БАШАНКАЕВ^{1*}

¹Европейский медицинский центр, Москва, Россия; ²Московский клинический научный центр; ³Научно-исследовательский институт им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

The assessment of the probability for the surgical treatment of colorectal cancer with concomitant liver cirrhosis

A.G. IULDASHEV¹, E.V. ZHILYAEV¹, A.V. KISELEVA¹, N.V. ZHIZHKO¹, M.S. NAVRUZBEKOV³, B.N. BASHANKAEV¹

¹European Medical Centre, Moscow, Russia; ²Moscow Clinical Research Centre, Moscow, Russia; ³N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

Внепеченочные хирургические вмешательства у пациентов с циррозом печени ограничивает значительная частота осложнений и летальности. Современные изменения в периоперационном ведении пациентов, использование адаптированных шкал для оценки операционного риска, изменение хирургической техники позволили улучшить результаты лечения и расширить его возможности при многих заболеваниях. Рак толстой и прямой кишки занимает лидирующее положение в структуре онкологической патологии, и хирургия остается основным способом лечения этих заболеваний. Оценка периоперационных рисков у такой сложной категории пациентов позволяет проводить радикальное онкологически обоснованное лечение, которое ранее было им малодоступно.

Ключевые слова: цирроз печени, колоректальный рак, аденокарцинома толстой кишки, осложнения, онкология, осложнения цирроза печени.

Extrahepatic surgery on the patients presenting with liver cirrhosis has limitations attributable to the high frequency of postoperative complications and lethality. The possibilities for the surgical treatment of extrahepatic pathologies have recently been extended and its outcomes improved by virtue of novel approaches to the perioperative management, the use of adapted scales for the evaluation of the surgical risks, and modification of the operative techniques. Colorectal cancer prevails in the structure of oncological diseases of the gastrointestinal tract and the surgical intervention remains the main method for the management of the patients with this pathology. The adequate assessment of the perioperative risks for such patients creates the prerequisites for the well-substantiated surgical treatment that has recently been unavailable to them.

Key words: liver cirrhosis, colorectal cancer, adenocarcinoma of the colon, complications, oncology, complications of liver cirrhosis.

В августе 2014 г. в отделение колопроктологии Европейского медицинского центра обратился пациент В. 62 лет с жалобами на примесь крови в стуле и общую слабость в течение последних полугода. Больной был обследован и проконсультирован в четырех ведущих онкологических учреждениях Москвы, где после проведения консилиумов получил временные отказы в выполнении хирургического лечения и необходимости коррекции цирроза печени (ЦП).

При амбулаторном обследовании по месту жительства диагностирована умереннодифференцированная аденокарцинома прямой кишки. На момент обращения симптомами данного заболевания были умеренные боли в правом подреберье, усиливающие-

ся после погрешности в диете, метеоризм, частые носовые кровотечения, периодические подъемы температуры тела до 38,0 °С, периодический кожный зуд.

Анамнез

Данные клинического осмотра: отмечено снижение питания, иктеричный оттенок кожных покровов и склер, на коже верхней половины туловища имеются сосудистые телеангиэктазии в форме «паучков», гинекомастия. Живот увеличен в размерах, при перкуссии в боковых фланках живота притупление перкуторного звука. Пальпация печени умеренно болезненная, край ее острый и плотный, не выходит за пределы реберной дуги. Паховые лим-

фатические узлы без изменений. При пальцевом исследовании прямой кишки на 5 см от зубчатой линии по задней полуокружности определялся нижний полюс циркулярного, бугристого, плотного при пальпации, контактно кровоточивого опухолевидного образования с язвенным дефектом в центре.

Пациенту были выполнены обследования, направленные на установление тяжести заболевания и степени операционного риска. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости обнаружены признаки цирротической трансформации печеночной паренхимы, очаговые гиперваскулярные очаги в печени, с учетом контрастирования являющиеся отображением гемангиом.

При эзофагогастроскопии выявлены варикозное расширенные вены нижней трети пищевода II степени без признаков активного и/или состоявшегося кровотечения. В антральном отделе желудка также визуализируются гипертрофические утолщенные складки. Эндоскопическая картина характерна для портальной гастропатии I степени.

При колоноскопии в ободочной кишке сужений и/или внутриспросветных образований не было выявлено. Складки высокие, тонус кишки хороший. Слизистая оболочка розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок сохранен на всем протяжении. Слепая кишка без особенностей. Баугиниева заслонка губовидной формы, сомкнута, слизистая и функция ее не изменены. Сигмовидная кишка без особенностей. В прямой кишке на 8—10 см от ануса (по отметкам на аппарате) визуализируется циркулярная блюдцеобразная опухоль размером до 5 см крупнозернистой формы с депрессией тканей, исчезновением ямочного рисунка в центре опухоли. При инструментальной пальпации опухоль плотная, отмечается контактная кровоточивость (при гистологической верификации в другой клинике диагностирована аденокарцинома).

При МРТ малого таза — картина новообразования среднеампулярного отдела прямой кишки с распространением на мезоректальную клетчатку; мезоректальная лимфаденопатия.

В клинических анализах крови выявлена анемия средней степени тяжести (гемоглобин 99 г/л, гематокрит 29,2%), выраженная тромбоцитопения (тромбоциты $50 \cdot 10^9$ /л), гипокоагуляция (фибриноген 1,29 г/л, протромбиновый индекс 58,4%, международное нормализованное отношение 1,29) и гипербилирубинемия (билирубин общий 37,4 мкмоль/л, прямой 14,5 мкмоль/л). Результаты серологического исследования крови на антитела к ВИЧ, HCV, реакция Вассермана — отрицательные, анализ на антитела к HBs — положительный. Уровень раковоэмбрионального антигена — 9,1 нг/мл.

С целью определения тактики лечения был проведен мультидисциплинарный консилиум с участием онкологов, колопроктологов, терапевтов, специали-

стов по лечению портальной гипертензии, анестезиологов, реаниматологов. Учитывая наличие у больного стенозирующей злокачественной опухоли среднеампулярного отдела прямой кишки (cT3NxM0) и риск развития толстокишечной непроходимости, рецидивирующего кровотечения, было принято решение о проведении хирургического вмешательства в объеме удаления опухоли. От лучевой, химио- или химиолучевой терапии решено отказаться в связи с угрозой развития непроходимости и проявлениями гепатоцеллюлярной недостаточности. Однако, принимая во внимание тяжелые конкурирующие заболевания — декомпенсированный ЦП, портальную гипертензию с варикозным расширением вен пищевода и желудка, печеночно-клеточную недостаточность (класс В по классификации Child-Turcotte-Pugh), — в послеоперационном периоде риск указанного оперативного вмешательства был крайне высок в связи со значительной вероятностью развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

Так как необходимость удаления опухоли была продиктована жизненными показаниями, принято решение о проведении открытой низкой передней резекции прямой кишки, тотальной мезоректумэктомии с парааортальной лимфаденэктомией, формированием временной колостомы. От предоперационной механической подготовки толстой кишки к операции решено отказаться, однако назначена терапия рифаксимином в стандартной дозе.

После специальной подготовки (коррекция нутритивно-метаболического статуса препаратом Импакт производства «Nestle», Швейцария, трансфузионно-корректирующая терапия, назначение β -блокаторов для первичной профилактики кровотечения) 28 августа 2014 г. была выполнена плановая операция. Хирургическое вмешательство проводили в положении больного на спине с разведенными в стороны ногами в условиях комбинированной многокомпонентной анестезии при искусственной вентиляции легких. Интраоперационный комплексный мониторинг безопасности дополнен инвазивным измерением артериального давления, регистрацией центрального венозного давления и электрической активности головного мозга (биспектрального индекса). После срединной лапаротомии и установки ретракторной системы («MT Sattler», Германия) выполнена ревизия органов брюшной полости, при которой выявлены следующие особенности: значительное (до 2,5 л) количество асцитической жидкости; печень плотной консистенции, нормальных размеров, поверхность ее крупнобугристая; опухоль прямой кишки расположена ниже тазовой брюшины, для пальпации недостижима. Выполнена парааортальная лимфаденэктомия с сохранением левой ободочной артерии, а затем — радикальная низкая передняя резекция прямой кишки с формированием аппаратного (DST 28,0) колорек-

тального анастомоза «конец в конец», двустольная колостомия.

Благодаря использованию современных аппаратов для рассечения и коагуляции тканей — ультразвукового скальпеля Harmonic («Ethicon Endo Surgery», США) и биполярного коагулятора LigaSure («Valeylab», США) — длительность операции минимизирована до 2 ч, а объем кровопотери составил всего 100 мл. Через прокол в правой подвздошной области в полость малого таза установлен один дренаж. Раны передней брюшной стенки ушиты послойно узловыми швами. Больной транспортирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Ранний послеоперационный период протекал на фоне фебрильной лихорадки, длительного серозно-асцитического отделяемого по дренажу из полости малого таза (до 450 мл за сутки). Переведен в палату отделения на 3-и сутки. На фоне применения антибактериальных (ципрофлоксацин, метронидазол) и противовоспалительных средств, коррекции белкового дисбаланса (переливание свежемороженой плазмы, альбумина), диуретической терапии под контролем баланса жидкости отмечалась медленная тенденция к уменьшению объема асцита и отделяемого по дренажу. Для уменьшения объема асцитического отделяемого использован стандартный протокол с использованием спиронолактона и коррекцией электролитных нарушений.

Больной выписан вместе с дренажной трубкой на 10-й день послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии: на момент выписки температура тела была нормальная, мочеиспускание самостоятельное, стома функционировала адекватно, швы с лапаротомной и промежностной ран были сняты. Дренажная трубка из полости малого таза удалена на 20-е сутки, дренажное отверстие ушито.

По результатам гистологического исследования удаленного препарата опухоль представляет собой умереннодифференцированную аденокарциному рT2N0M0R0 с неравномерно выраженной перитуморальной воспалительной инфильтрацией без достоверных признаков периваскулярной и периневральной инвазии. Края хирургической резекции интактны. В 16 обнаруженных и исследованных региональных (апикальных и параректальных) лимфатических узлах признаков опухолевого роста не обнаружено.

Пациент наблюдался и был обследован по разработанной в отделении программе мониторинга больных колоректальным раком (КРР). Спустя 2 мес после выписки состояние больного было расценено как удовлетворительное, пациент предъявлял жалобы на снижение качества жизни, обусловленное наличием колостомы.

19 октября 2014 г. пациент госпитализирован в стационар Европейского медицинского центра для

планового хирургического вмешательства. 20.10.2014 произведено хирургическое вмешательство — закрытие колостомы с резекцией кишки из местного доступа. Больной на 7-е сутки после операции был выписан в удовлетворительном состоянии из стационара.

Пациент наблюдается по настоящее время, данных за рецидив заболевания не выявлено. Мужчина вернулся к активной жизни, руководит кафедрой в вузе.

Клиническая проблема

Распространенность хронических заболеваний печени неуклонно растет во всем мире. Их причинами служат постоянно растущая заболеваемость гепатитом В и С, алкогольными и неалкогольными гепатозами. Известно, что до 10% пациентов подвергают хирургическому лечению, не связанному с пересадкой печени, в последние 2 года их жизни [1, 2]. КРР является одной из основных причин смертности как у мужчин, так и женщин, и находится на 2—3-м месте по распространенности в структуре онкологических заболеваний в мире [3, 4]. В отечественной литературе описаны единичные наблюдения терапии пациентов с ЦП и КРР [5].

Пациенты с ЦП, нуждающиеся в хирургическом лечении, находятся в наиболее известной группе риска по развитию послеоперационных осложнений и летальности. Наличие ЦП зачастую является основной причиной отказа от выполнения радикального онкологического лечения. Пациенты, страдающие КРР, вынуждены получать паллиативные хирургические вмешательства малого объема, что значительно ухудшает качество жизни. Частота гематогенного метастазирования и поражения печени у таких пациентов ниже, чем у «здоровой» в этом отношении популяции, что может заставлять онкологов отказываться от выполнения неоадьювантной химиотерапии, что обуславливает недостаточное качество лечения [6—9]. Степень риска зависит от этиологии и тяжести заболевания печени, а также от объемов оперативного вмешательства и длительности анестезиологического пособия. Несмотря на то что наблюдается постоянный рост числа пациентов с ранее выявленным и впервые диагностированным ЦП, которым необходимо оперативное лечение, в том числе онкологическое, стандарты определения риска и прогноза периоперационного периода мало определены и требуют дальнейшего изучения.

Наряду с больными, которые уже проходят лечение по поводу ЦП, большую группу составляют пациенты с впервые выявленным ЦП, поэтому предоперационный скрининг таких лиц должен включать в себя сбор анамнеза (выявление возможных факторов риска, указывающих на этиологию, например, переливание крови в анамнезе, татуаж, употребление наркотиков, полный перечень принимаемых лекар-

Таблица 1. Клинические и инструментальные методы диагностики цирроза печени

Жалобы	Осмотр	Лабораторные данные	Инструментальные данные
Снижение массы тела	Гепатомегалия	Повышение АСТ, АЛТ	Бугристая поверхность печени (при УЗИ)
Слабость	Спленомегалия	Повышение щелочной фосфатазы	Повышенная эхогенность (при УЗИ)
Снижение работоспособности	Пальмарная эритема/телеангиэктазии	Повышение гамма-глутамил-транспептидазы	Диффузная неоднородность структуры (при УЗИ)
Мышечные судороги	Контрактура Дююитрена	Тромбоцитопения	Гепатоцеллюлярный рак
Спонтанные гематомы	Гипертрофическая остеопатия	Лейкопения/нейтропения	Атрофия правой доли
Аменорея/олигоменорея	Грибковое поражение ногтей	Низкий уровень альбумина	Расширение воротной и селезеночной вен
Импотенция	Гипертрофия околоушной железы	Повышение МНО	Наличие портосистемных коллатералей
Снижение либидо	Гинекомастия (у мужчин)	Гипербилирубинемия	Варикозно-расширенные вены пищевода (при ЭГДС)
Желтуха	Атрофия яичек (у мужчин)	Гипонатриемия	Портальная гастропатия (при ЭГДС)
Зуд	«Голова медузы»	Гипоальбуминемия	
Потемнение мочи	Шум Крювилье—Баумгартена	Анемия	
Кровавая рвота/черный стул	Желтуха	Повышение уровня сывороточного креатинина	
Отеки нижних конечностей	Асцит		
Инверсия сна	«Печеночный» запах		

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

Таблица 2. Критерии шкалы Child-Turcotte-Pugh

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный, напряженный
Сывороточный билирубин	<34,2 мкмоль/л	от 34,2 до 51,3 мкмоль/л	>51,3 мкмоль/л
Сывороточный альбумин	>3,5 г/дл (35 г/л)	от 2,8 до 3,5 г/дл (от 28 до 35 г/л)	<2,8 г/дл (<28 г/л)
МНО	<1,7	1,7—2,3	>2,3
Энцефалопатия	Нет	I—II степень	III—IV степень

ственных препаратов и прочее; возможность декомпенсации, например, при употреблении алкоголя), оценку жалоб, медицинский осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследований [10]. Анализ собранных данных позволит в полной мере сформулировать диагноз, включая определение степени компенсации и имеющихся осложнений (табл. 1).

В настоящее время, согласно международным требованиям, при формулировке диагноза ЦП как терапевтами, так и хирургами принято указывать прогностические индексы, определяющие, помимо тяжести состояния пациента, его прогноз выживаемости.

Наиболее распространенная и широко применяемая в клинической практике классификация тяжести поражений печени — Child-Turcotte-Pugh (СТР) (табл. 2), которая доказала свою эффективность в определении рисков у пациентов с ЦП и онкологическими заболеваниями толстой кишки [7].

По данным ретроспективных исследований, частота послеоперационных осложнений и летальных исходов у пациентов с компенсированным (класс А по СТР) ЦП не превышает таковую у «нецирротических» пациентов, однако значительно возрастает по мере увеличения баллов по СТР. По данным крупного исследования А. Zizeg и соавт. [11], при циррозе класса С по СТР (10 и более баллов) частота послеоперационных осложнений достигает 48%, а летальность в первые 30 сут — 15%, увеличиваясь через 6 мес до 39%, что, вполне вероятно, связано с развитием тяжелых осложнений ЦП (табл. 3). В крупном обзоре от группы профессора Azoulay было отмечено, что средняя летальность после операций у больных с ЦП не по поводу заболевания печени составляет от 8,3 до 25% даже в группе пациентов, прошедших тщательную предоперационную подготовку (по сравнению с 1,1% в группе пациентов без ЦП) [2].

Таблица 3. Осложнения цирроза печени

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода
Асцит
Спонтанный бактериальный перитонит
Печеночная энцефалопатия
Гепаторенальный синдром
Гепатопульмональный синдром
Гидроторакс
Портопульмональная гипертензия
Кардиомиопатия
Тромбоз воротной вены
Гепатоцеллюлярная карцинома

По данным А. Mansour и соавт. [12], при выполнении открытых хирургических вмешательств у пациентов с декомпенсированным ЦП летальность достигает 82%.

Еще один индекс, используемый для прогнозирования выживаемости пациентов с ЦП, — MELD (Model for End-stage Liver Disease).

Для расчета используют лабораторные показатели билирубина, креатинина и МНО.

$$\text{MELD} = 3,8 \cdot \log_e (\text{сывороточный билирубин [mg/dL]}) + 11,2 \cdot \log_e (\text{МНО}) + 9,6 \cdot \log_e (\text{сывороточный креатинин [mg/dL]}) + 6,4.$$

В 2002 г. MELD был принят американской организацией UNOS (United Network for Organ Sharing) в качестве критерия для постановки пациента в лист ожидания трансплантации печени, что привело к снижению смертности больных с терминальными стадиями ЦП.

Однако применение индекса MELD не ограничилось лишь трансплантацией и сейчас используется повсеместно для оценки тяжести заболевания печени, определения прогноза и тактики ведения пациента.

В 2007 г. опубликованы данные крупного исследования, проведенного в клинике Мейо и посвященного методам прогнозирования риска послеоперационной смертности у больных с ЦП. В результате многофакторного анализа только индексы MELD, ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification — оценка физического статуса пациента) и возраст пациента оказа-

лись достоверными взаимонезависимыми предикторами летальности в разные периоды после оперативного лечения (30 и 90 дней, 1 год и 5 лет) [13].

На основании этих данных разработан калькулятор послеоперационного риска смертности у пациентов с ЦП для всех типов хирургических вмешательств. Анализируются следующие переменные:

- возраст пациента;
- ASA индекс;
- сывороточный билирубин;
- сывороточный креатинин;
- МНО;

— этиология ЦП (делится на две группы: алкогольный и холестатический; вирусный и другой).

Еще одну прогностическую систему — APACHE III (Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation) — рассматривают в качестве ведущей для оценки функций печени и эффективности проводимой терапии в послеоперационном периоде у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Важно подчеркнуть высокую разрешающую способность системы APACHE III, ROC, площадь которой под кривой в обучающей выборке составила 0,9. Оценку физиологических параметров проводят в течение первых 32 ч пребывания больного в ОРИТ. Каждому признаку присваивают балльное значение, отражающее степень его отклонения от нормы.

Хотя система APACHE III и является высоко достоверной и прогностически значимой для практического использования (особенно для оценки риска летальности), имеется ряд ограничений для ее широкого повсеместного применения: многокомпонентность мониторинга и лабораторного контроля, а также сложность расчета.

Тщательное обследование, направленное на определение степени декомпенсации ЦП и наличие осложнений, а также предоперационная подготовка, а также большое значение для профилактики развития послеоперационных осложнений и летальности (табл. 4).

Важное значение при планировании хирургического вмешательства у пациентов с ЦП имеет компенсация осложнений на дооперационном этапе.

Таблица 4. Частота послеоперационных осложнений и летальности, %

Фактор риска	Частота послеоперационных осложнений	Летальность	
		в течение 30 сут	в течение 6 мес
Очаг инфекции на дооперационном этапе	74	49	60
Класс С по СТР	48	20	39
Повышенный уровень креатинина	42	21	36
Хронические болезни легких	41	18	39
Низкое интраоперационное артериальное давление	45	15	26
«Большая хирургия»	39	12	23
Криптогенный цирроз	33	14	24

Около 40% пациентов с ЦП имеют удлинение времени кровотечения более 10 мин и число тромбоцитов менее 100 тыс. Уменьшение уровня тромбоцитов обусловлено увеличением их распада в селезенке на фоне портальной гипертензии и спленомегалии, а также разрушением в ходе иммунологических реакций и уменьшением синтеза тромбопоэтина в печени; длительность жизни тромбоцитов снижается с 9,3 до 6,5 дней [14].

Изменения функциональной активности тромбоцитов проявляются в нарушении процессов формирования агрегации и адгезии. Дисфибриногенемия у больных ЦП клинически проявляется активацией процессов фибринолиза и сопряжена с высоким риском развития гастроинтестинального кровотечения или кровотечения другой локализации. Механизмы развития этих изменений связаны с обменом фибринолитических белков между плазмой крови и асцитической жидкостью, которые регулируют фибринолитический потенциал плазмы и запуск фибринолитического каскада под действием эндотоксинов, вырабатываемых кишечными бактериями и поступающими в кровь. В большинстве случаев явления дисфибриногенемии прогрессируют и приводят к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Именно поэтому пациенты с тромбоцитопенией и ЦП находятся в группе риска по развитию как кровотечений, так и тромбозов в периоперационном периоде.

При подготовке к операции необходимы мероприятия, направленные на коррекцию коагулопатии. Считается целесообразным использовать витамин К и свежезамороженную плазму. Накоплен опыт использования проконвертина (VII фактор свертывания крови), но его применение ограничено высокой стоимостью, кратковременным эффектом и отсутствием данных о рисках тромбозов. Имеется единичный опыт использования стимуляторов гемопоэза, эффективность и безопасность которых требует дальнейших исследований. Применение десмопрессина как стимулятора VII фактора также считается перспективным мероприятием в коррекции коагулопатии.

Пациенты с синдромом желтухи подвергаются повышенному риску послеоперационных осложнений, таких как инфекции (в результате бактериальной колонизации билиарного дерева, снижения функции купферовских клеток, шунтирования портальной крови в системный кровоток, нарушения функции нейтрофилов и быстро нарастающей эндотоксией), стресс-язвы, ДВС, почечная недостаточность и другие. Госпитальная летальность в этой группе пациентов, по данным разных исследований, составляет 8–28%. Многофакторный анализ наиболее крупного из проведенных исследований ($n=373$) выделил три наиболее достоверных предиктора по-

слеоперационной летальности в данной группе пациентов:

- значение гематокрита ниже 30%;
- уровень билирубина в сыворотке крови превышает 11 мг/дл (188 мкмоль/л);
- злокачественная причина обструкции (например, карцинома поджелудочной железы или холангиокарцинома).

При наличии всех трех факторов смертность составляет около 60%, а в отсутствие — не превышает 5% [15].

Безусловно, существуют и другие предикторы неблагоприятного исхода хирургических вмешательств, однако их значимость несколько меньше [16–18]: азотемия, холангит, значение гематокрита менее 30%, гипоальбуминемия, злокачественная причина билиарной обструкции, уровень билирубина в сыворотке крови превышает 11 мг/дл (188 мкмоль/л).

Основным осложнением в послеоперационном периоде у пациентов с желтухой является развитие почечной недостаточности, как правило, вследствие острого тубулярного некроза (ОТН), средняя частота развития осложнения составляет около 8%. ОТН развивается в ответ на сниженное количество солей желчных кислот в просвете кишечника, которые ограничивают всасывание эндотоксина, что в конечном итоге приводит к почечной вазоконстрикции. Предполагают, что введение лактулозы и солей желчных кислот пациентам с желтухой может предотвратить развитие ОТН. Пациентам данной группы считается целесообразным внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия в до-, интра- и послеоперационном периодах, что снижает частоту инфекционных осложнений, но не влияет на летальность.

Декомпенсация ЦП предполагает наличие отечно-асцитического синдрома. В предоперационном периоде подготовка пациента может осуществляться адекватными дозами диуретиков (спиронолактон, фуросемид) под контролем диуреза и электролитов крови. Асцит может быть полностью удален при лапаротомии. В послеоперационном периоде риск возникновения асцита увеличивается при использовании дренажей [19], поэтому рекомендуют применять стерильные аспирационные системы и избегать установки дренажей. Использование грубых швов брюшной стенки медленно рассасывающимися нитями и тугое закрытие проколов от дренажей считают целесообразным [20].

На сегодняшний день не существует общепринятого и безопасного алгоритма анестезиологического пособия для ведения пациентов с ЦП [21]. Рекомендуют тщательное титрование лекарственных средств как для анестезии, так и для периоперационного обезболивания. Особое внимание уделяют

использованию потенциально гепатотоксических средств. У пациентов с уровнем тромбоцитов менее 100 тыс. в мм³ возможны значительные фибринолитические нарушения, и использование эпидуральной анестезии следует обсуждать в индивидуальном порядке [22, 23].

Противопоказания к хирургическому лечению

В связи с неприемлемым уровнем летальности в периоперационном периоде некоторые заболевания печени служат противопоказанием к проведению хирургического лечения: острый алкогольный гепатит, острый вирусный гепатит, ЦП класс С по СТР (относительное), острая печеночная недостаточность, тяжелая коагулопатия (протромбиновое время менее 3 с, количество тромбоцитов менее 50 тыс. в мм³) (относительное), острая почечная недостаточность, выраженная сердечно-сосудистая недостаточность/кардиомиопатия в сочетании с гипоксией.

Тем не менее совершенствование хирургической техники (переход на малоинвазивные вмешательства), появление новых лекарственных препаратов, методов диагностики, а также более полное понимание патогенетических механизмов развития ЦП и связанных с ним осложнений позволяют оказывать помощь пациентам вышеперечисленных категорий.

Заключение

Хирургия желудочно-кишечного тракта у пациентов с ЦП традиционно связана с высоким риском осложнений и летальности. Даже в группе пациентов с классом А по СТР летальность может составить 14%, что значительно выше традиционных результатов у пациентов без заболеваний печени [20].

Возможно ли снижение операционных/хирургических рисков у такой группы пациентов?

Тщательный сбор анамнеза, поиск ранее недиагностированного ЦП у пациентов, находящихся в группе риска (вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем и прочее), поможет улучшить результаты хирургического лечения [24]. Мультидисциплинарный подход, оценка пациента по шкале Child—Turcotte—Pugh позволяют достаточно точно предсказать периоперационные риски; коррекция нутритивного статуса помогает подготовить пациента к хирургическому вмешательству любой сложности. Интраоперационно хирургам стоит уделять большое внимание гемостазу, использованию современных биполярных коагуляторов и ультразвуковых диссекторов для снижения хирургической травмы тканей. В раннем послеоперационном периоде значительное внимание следует уделять нутритивному статусу и корректной негепатотоксичной антибиотикопрофилактике с ранним своевременным началом антибиотикотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Jackson FC, Christophersen EB, Peternel WW, Kirimli B. Preoperative management of patients with liver disease. *Surg Clin North Am.* 1968;48(4):907-930.
- Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, Azoulay D. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2012;57(4):874-884.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
- Царьков П.В., Лебезев В.М., Стамов В.И., Никола В.В., Кравченко А.Ю., Любимый Е.Д., Башанкаев Б.Н., Данилов М.А. Экстирпация прямой кишки по поводу рака у больного с декомпенсированным циррозом печени и портальной гипертензией. *РЖТК.* 2011;21(5):82-89.
- Cai B, Liao K, Song XQ, Wei WY, Zhuang Y, Zhang S. Patients with chronically diseased livers have lower incidence of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e108618.
- Gervaz P, Pak-art R, Nivatvongs S, Wolff BG, Larson D, Ringel S. Colorectal adenocarcinoma in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg.* 2003;196(6):874-879.
- Pereira-Lima JE, Lichtenfels E, Barbosa FS, Zettler CG, Kulczynski JM. Prevalence study of metastases in cirrhotic livers. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(53):1490-1495.
- Uetsuji S, Yamamura M, Yamamichi K, Okuda Y, Takada H, Hioki K. Absence of colorectal cancer metastasis to the cirrhotic liver. *Am J Surg.* 1992;164(2):176-177.
- Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006;74(5):756-762.
- Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 1999;90(1):42-53.
- Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery.* 1997;122(4):730-5;discussion 5-6.
- Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, Talwalkar JA, Kim WR, Kamath PS. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1261-1269.
- Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood.* 2007;109(11):4607-4616.
- Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, Davies GC. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut.* 1983;24(9):845-852.
- Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2010;121:192-204;discussion 5.
- Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6(1):30-36.
- Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology.* 1999;29(6):1617-1623.
- Greenwood SM, Leffler CT, Minkowitz S. The increased mortality rate of open liver biopsy in alcoholic hepatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;134(4):600-604.
- Douard R, Lentschener C, Ozier Y, Dousset B. Operative risks of digestive surgery in cirrhotic patients. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(6-7):555-564.
- Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand A, Soil-leux H, Fletcher D. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia.* 2001;56(6):520-525.
- Bass NM, Williams RL. Guide to drug dosage in hepatic disease. *Clin Pharmacokinetics.* 1988;15(6):396-420.
- Williams RL. Drug administration in hepatic disease. *N Engl J Med.* 1983;309(26):1616-1622.
- Belhiti J, Cherqui D, Langonnet F, Fekete F. Esophagogastrectomy for carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology.* 1990;37(4):388-391.

doi: 10.17116/dokgastro20143430-38

Побочное действие лекарственных средств на поджелудочную железу

Д.м.н., проф. К.Г. ГУРЕВИЧ^{1*}, Ю.Б. БЕЛОУСОВ²

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

The adverse effects exerted by medication therapy on the pancreatic gland

K.G. GUREVICH¹, YU.B. BELOUSOV²

¹A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Russian Ministry of Health, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

В статье проанализированы побочные действия лекарственных средств на поджелудочную железу. Они не являются частыми, однако имеют существенное клиническое значение. Предложен алгоритм врачебных действий при выявлении побочных эффектов.

Ключевые слова: поджелудочная железа, побочное действие лекарственных средств.

The present study was designed to analyze the adverse effects exerted by medication therapy on the pancreatic gland. These side effects are not particularly frequent but have important clinical implications. The algorithm for the management of adverse reactions of the pancreas to medication therapy is proposed.

Keywords: pancreatic gland, adverse reactions to medication.

Безопасность лекарственной терапии — одна из актуальных проблем современной медицины. Побочные явления (побочные реакции и последствия медицинских ошибок) отмечаются у 10—30% госпитализированных больных [1]. Около 10% обращений обусловлены ухудшением состояния здоровья из-за применения лекарственных средств (ЛС) [2].

Классификация побочных эффектов

Говоря о побочных эффектах ЛС, следует четко различать следующие понятия (**рис. 1**):

- побочный эффект;
- нежелательное явление;
- нежелательная (неблагоприятная) реакция на лекарственное вещество;
- токсический эффект (передозировка).

Побочный эффект лекарственной терапии — любое явление, развивающееся при назначении медикаментозной терапии или ее отмене, непосредственно не связанное с целями лечения.

Побочный эффект может быть:

- *желательным*, способствующим скорейшему выздоровлению пациента, улучшающим качество терапии, повышающим комплаенс и т.д.;

— *нежелательным*, ухудшающим состояние пациента, приводящим к появлению осложнений заболеваний, снижающих комплаенс и прочее;

— *индифферентным*, т.е. непосредственно не сказывающимся на состоянии пациента.

Нежелательное явление — любое неблагоприятное явление, возникающее при приеме лекарственного вещества, вне зависимости от связи с приемом медикамента.

Федеральный закон Российской Федерации №61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» дает следующие определения:

— *побочное действие* — реакция организма, возникшая в связи с применением ЛС в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации;

— *серьезная нежелательная реакция* — нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и(или) инвалидности;

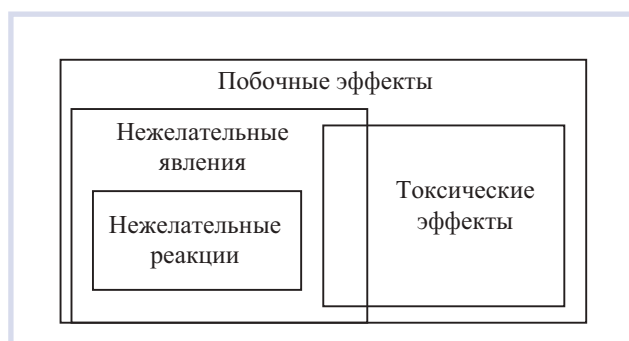


Рис. 1. Схема разграничения понятий, связанных с побочными эффектами лекарственных веществ.

— *непредвиденная нежелательная реакция* — нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению.

Если существует связь между нежелательным явлением и приемом медикаментозного средства, то говорят о неблагоприятной реакции. Согласно определению ВОЗ, *неблагоприятной реакцией на лекарственное вещество* называется вредный и непредсказуемый ответ на прием ЛС в обычных дозах человеку для профилактики, диагностики или терапии или изменения физиологической функции. Связь между приемом ЛС и развитием на них нежелательных веществ может быть:

— *достоверной*, установленной в соответствии с правилами математической статистики на репрезентативной выборке или при длительном наблюдении;

— *вероятной*, выявленной на нерепрезентативной выборке, при непродолжительном наблюдении, или же при статическом анализе выявлены лишь тенденции к наличию связи между изучаемыми явлениями ($p < 0,1$);

— *возможной*, не подтвержденной статистически, однако отмечаемой при анализе истории болезней;

— *сомнительной*, предполагаемой на основании мнения эксперта и не подтверждаемой статистически и при анализе истории болезней.

Связь между нежелательным явлением и приемом лекарственного вещества могут также подтверждать следующие факты:

— временная связь между нежелательным явлением и началом приема (или изменения дозировки, отмены) лекарственного вещества;

— исчезновение нежелательного явления при изменении режимов дозирования ЛС или его отмене; если нежелательное явление развилось в связи с отменой препарата, то возобновление терапии должно привести к нивелированию нежелательного явления;

— возникает при повторном назначении или отмене соответствующего лекарственного вещества;

— невозможность связать нежелательную реакцию с характером течения основного или сопутствующего заболевания пациента, его режимом, диетой и другими факторами.

К серьезным нежелательным реакциям относят:

— смерть;

— возникновение угрожающего жизни состояния;

— инвалидизацию;

— госпитализацию или продление госпитализации;

— тератогенный эффект;

— новообразования.

Токсический эффект при применении лекарственного вещества развивается при использовании высоких доз ЛС (превышение минимальной токсической концентрации активной субстанции в крови) и не развивающийся при использовании терапевтических дозировок. Также к токсическим эффектам относится использование обычных дозировок ЛС у тех пациентов, у которых следует применять меньшие дозы (больные с почечной, печеночной недостаточностью, гипоальбуминемией и другими состояниями).

Вероятность развития токсических эффектов наибольшая при применении лекарственных веществ с узким терапевтическим диапазоном, а также у пациентов, получающих комбинированную терапию или получающих лечение по поводу нескольких заболеваний (рис. 2).

Многие нежелательные реакции связаны с дозой или временем назначения лекарственного вещества. Соответствующая классификация нежелательных реакций приведена в табл. 1.

Частота встречаемости нежелательных реакций различна. Для их выявления проводят клинические исследования. В зависимости от частоты встречаемости нежелательных реакций необходим различный объем клинических исследований (табл. 2). Как следует из данных табл. 2, чем реже встречается нежелательная реакция, тем более репрезентативным должно быть исследование для ее выявления. По частоте встречаемости FDA выделяет следующие нежелательные реакции:

— *частые* — более 1 случая на 100 назначений (более 1% случаев);

— *нечастые* — 1 случай на 100—1000 назначений (0,1—1% случаев);

— *редкие* — менее 1 случая на 1000 назначений (менее 0,1% случаев).

Выделяют шесть типов нежелательных реакций на лекарственные вещества: тип А — частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, которые могут наблюдаться у любо-

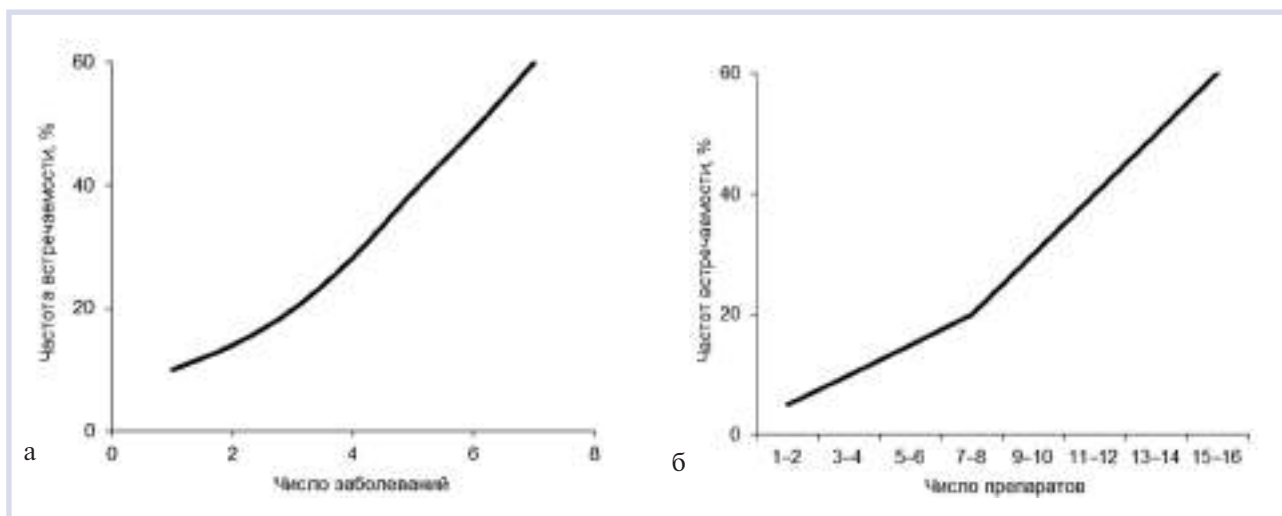


Рис. 2. Зависимость частоты встречаемости побочных эффектов лекарственной терапии от числа заболеваний (а) и числа получаемых лекарств (б) [3].

го индивидуума; тип В — нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей; тип С — реакции, связанные с длительной терапией; тип D — канцерогенные и тератогенные эффекты ЛС, тип E — реакция на отмену препарата, тип F — неэффективность терапии (табл. 3).

Методы тестирования побочных действий

Выбор методов исследования побочных действий (ПД) ЛС зависит от фазы развития реакции.

Для тестирования ПД ЛС используются данные анамнеза и медицинских документов, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. При опросе больного важно установить, имеются ли указания на перенесенные ранее ПД лекарств, их характеристика; в какой фазе лечения возникла текущая реакция, какие сопутствующие медикаменты и дозы применяли в период возникновения реакции, как их переносил больной ранее, прекратилась ли реакция после отмены препарата.

Таблица 1. Классификация нежелательных реакций

Тип	Характеристика	Примеры	Тактика ведения больных
Дозозависимые (dose-related)	Частые Связаны с фармакологическим действием ЛС Предсказуемые Низкая смертность	Токсичность дигоксина Серотониновый синдром при назначении ингибиторов обратного захвата моноаминов Антихолинергические эффекты трициклических антидепрессантов	Уменьшение дозы или отмена Рассмотреть эффекты сопутствующей терапии
Дозонезависимые (non-dose-related)	Нечастые Не связанные с фармакологическим действием ЛС Непредсказуемые Высокая смертность	Аллергические реакции на пенициллин Псевдоаллергические реакции Идиосинкразия	Отмена и отказ от применения в будущем
Дозозависимые и времязависимые (dose-related and time-related)	Нечастые Связаны с кумуляцией и дозой	Супрессия гипоталамо-гипофизарной системы глюкокортикоидами	Уменьшение дозы или отмена Прекращение терапии может быть постепенным
Времязависимые (time-related)	Нечастые Обычно додозависимые Возникают или становятся явными через некоторое время после начала лекарственной терапии	Канцерогенез Поздняя (тардивная) дискинезия	Часто необратимые и трудноизлечимые
Реакция отмены (withdrawal)	Нечастые Возникают после прекращения лекарственной терапии	Синдром отмены опиатов Ишемия миокарда после отмены β-блокаторов	Повторное назначение и постепенная отмена
Неудачная терапия (failure therapy)	Частые Дозозависимые Часто вызываются лекарственным взаимодействием	Неадекватное дозирование оральных контрацептивов, особенно при использовании специфических индукторов ферментов	Изменение дозы Рассмотреть эффекты сопутствующей терапии

Таблица 2. Минимально необходимое число больных, включаемых в клиническое исследование, для выявления различных частот встречаемости нежелательных реакций, абс. [4]

Частота встречаемости реакции	Число выявляемых нежелательных реакций		
1 на 100	300	480	650
1 на 200	600	960	1300
1 на 1000	3000	4800	6500
1 на 2000	6000	9600	13 000
1 на 10 000	30 000	48 000	65 000

Таблица 3. Классификация нежелательных реакций

Тип	Характеристика
A	Токсичность, связанная с передозировкой ЛС (например, гепатотоксичность высоких доз парацетамола) Второстепенные побочные эффекты (например, седативный эффект антигистаминных ЛС) Вторичные побочные эффекты (например, дисбактериоз при использовании антибиотиков) Токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями (например, побочное действие теофиллина при взаимодействии с эритромицином)
B	Лекарственная непереносимость Идиосинкразия Гиперчувствительность (иммунологическая) Псевдоаллергические реакции (не иммунологические)
C	Развитие толерантности к длительной терапии Нарушение продукции гормонов при длительной гормональной терапии
D	Канцерогенные эффекты Мутагенные эффекты Тератогенные эффекты
E	Лекарственная зависимость Синдром отмены («рикошета»)
F	Неэффективность лекарственной терапии Резистентность микроорганизмов Толерантность

Нетрудно установить связь между реакцией и ЛС, если больной получает монотерапию. Однако при наличии сопутствующего лечения могут возникнуть трудности в дифференцировании ЛС, вызвавшего реакцию ПД. Время начала реакции также может иметь значение. Так, если пациент получал ЛС в течение многих лет, менее вероятно ожидать развитие ПД. Реакции гиперчувствительности обычно не развиваются после первого приема ЛС, так как образование лекарственно-зависимых IgE-антител (АТ) не происходит немедленно, если только пациент не применял ранее данное ЛС или близкое по химическому строению. Впервые возникшая реакция может быть псевдоаллергической, не связанной с иммунными механизмами (например, ванкомицин, радиоcontrastные вещества, блокаторы нервно-мышечной передачи).

Диагностика реакций типа А обычно не вызывает трудностей, они предсказуемы, так как являются результатом фармакологического действия ЛС.

Необходимость в дополнительных тестах возникает в случае развития реакций типа В (особенно реакций гиперчувствительности), когда решается вопрос относительно возможности дальнейшего использования подозреваемого ЛС.

Лабораторно-инструментальные исследования помогают в диагностике тех ПД, которые связаны со специфическим поражением органов (исследование печеночных тестов, остаточного азота, анализа мочи, рентгенография легких и так далее).

Существует очень небольшое количество специфических тестов, подтверждающих наличие ПД ЛС. К ним можно отнести иммунологические и биохимические маркеры, подтверждающие участие иммунопатологических механизмов в развитии реакций.

Биохимическим маркером, используемым в диагностике ПД ЛС, является триптаза — протеаза, содержащаяся в гранулах тучных клеток. Она имеет две формы: α и β . Повышение в крови концентрации α -триптазы свидетельствует об увеличении числа тучных клеток. Рост концентрации β -триптазы свидетельствует об активации тучных клеток, что наблюдается при анафилактических и анафилактоидных реакциях. Таким образом, повышение концентрации β -триптазы характерно для тех ЛС, которые вызывают стимуляцию тучных клеток через иммунологические механизмы (инсулин, пенициллин) или неиммунологические механизмы (опиаты, мышечные релаксанты). Так как время полувыведения

триптазы составляет около 2 ч, определение ее концентрации может иметь преимущество перед определением концентрации гистамина, имеющего быструю скорость распада. Определение концентрации триптазы целесообразно проводить в первые 1—2 ч от начала анафилактической реакции. Нормальный уровень ее составляет 1 мкг/л; повышение концентрации выше этого уровня свидетельствует об активации тучных клеток; повышение концентрации более 5 мкг/л типично для анафилактических реакций, опосредованных через активацию тучных клеток. Вместе с тем следует учитывать, что уровень β -триптазы может оставаться нормальным при отсутствии гемодинамических нарушений во время анафилактической реакции.

К иммунологическим маркерам можно отнести тест с радиоаллергосорбентом и с высвобождением гистамина (или определением его метаболитов в моче), позволяющий установить анафилактические и анафилактоидные реакции. Такие тесты, как деградация базофилов, пассивная гемагглютинация, трансформация лимфоцитов, ингибирование миграции лимфоцитов/макрофагов, имеют очень невысокую чувствительность и даже в случае отрицательного ответа не исключают наличие ятрогенной реакции. Тесты высвобождения гистамина и деградации базофилов могут иметь преимущества перед тестом с радиоаллергосорбентом в диагностике анафилактоидных реакций, связанных и несвязанных с IgE, тогда как анафилактические реакции обусловлены именно IgE и могут быть тестированы с радиоаллергосорбентом.

Исследование концентрации комплемента специфично для реакций лекарственно-зависимых иммунных комплексов, приводящих к активации комплемента; исследование антиядерных АТ способствует диагностике лекарственно-зависимой волчанки. Однако даже наличие в организме таких АТ не может быть доказательством достоверной связи с развитием ПД ЛС.

Внутрикожные и скарификационные тесты *in vivo* могут использоваться для диагностики аллергических реакций немедленного типа (включая анафилаксию), опосредованных через образование лекарственно-зависимых IgE-АТ. К ним относятся ЛС полипептидной природы, которые мультивалентны, или высокомолекулярного строения (лекарственные глобулины, инсулин, стрептокиназа), а также некоторые низкомолекулярные антибиотики. Положительный результат свидетельствует о присутствии лекарственно-зависимых IgE-АТ; но отрицательный тест может свидетельствовать либо об отсутствии лекарственно-зависимых IgE-АТ, либо о невозможности их определения с помощью данного диагностического метода, что может быть связано с отсутствием информации об иммунохимии ЛС и их метаболитов.

Внутрикожные тесты могут быть нечувствительны, неспецифичны и даже опасны для жизни. Так, описан летальный случай внутрикожного тестирования к пенициллину.

В прошлом применялись накожные тесты для диагностики контактных дерматитов. С учетом того, что они доказывают иммунологическую роль Т-лимфоцитов в развитии некоторых лекарственно-зависимых реакций, эти тесты могут иметь более широкое применение, включая диагностику различных кожных сыпей как проявлений лекарственной гиперчувствительности немедленного или замедленного типа.

Применяются *in vitro* тесты для выявления лекарственно-зависимых IgE-АТ к антибиотикам, однако они еще менее чувствительны, чем внутрикожные тесты. Они применяются для выявления случаев индивидуальной аллергической реакции на антибиотики.

Диагностика не-IgE-зависимых реакций лекарственной гиперчувствительности еще более ограничена. Это связано с отсутствием полноты знаний о механизмах возникновения и антигенных детерминантах таких реакций. Известно, что лекарственно-зависимые IgG-АТ и IgM-АТ могут вызывать развитие тромбоцитопении, гемолитической анемии или нейтропении.

Тесты с системным введением ЛС для выявления ПД еще более потенциально опасны, чем кожные. Их проведение может быть оправданно только в тех случаях, когда назначенное ЛС является единственным препаратом для лечения, а эквивалентной замены ему нет.

Для подтверждения ятрогенных реакций единственным достоверным методом является *гистологическое исследование* биопсийного материала. Так, применение ко-амоксиклава может приводить к развитию ятрогенного гепатита; такие сообщения стали поступать в 1991 г., а препарат применяется с 1983 г. Это связано с тем, что начало реакции отсрочено во времени и в 70% случаев развивается уже после окончания курса лечения (максимально через 6 нед). Однако с помощью гистологических исследований удалось установить ко-амоксиклав-ассоциированную природу гепатита.

Рекомендации в случае выявления ПД ЛС

В случае обнаружения доказательств развития ПД ЛС и существующей необходимости назначения данного ЛС вновь следует использовать следующую тактику и стратегию.

Для реакций типа А (токсичность, второстепенные или вторичные эффекты) основная тактика сводится к использованию меньших доз ЛС, однако если эти эффекты возникают при использовании субтерапевтических доз, возможно, потребуется применение альтернативных ЛС.

Таблица 4. Классификация лекарственных средств, вызывающих развитие лекарственного панкреатита [6, 13]

Доказательство связи приема ЛС и развития панкреатита	Критерии	Дополнительные критерии
Определенное	<ol style="list-style-type: none"> 1. Панкреатит развился во время приема данного ЛС 2. Отсутствуют доказательства роли других этиологических факторов 3. Панкреатит исчез после отмены данного ЛС 4. Рецидив панкреатита при повторном назначении данного ЛС 	Как минимум, одно сообщение о развитии рецидива панкреатита при повторном назначении ЛС при условии отсутствия других этиологических факторов
Возможное	<ol style="list-style-type: none"> 1. Панкреатит развился во время приема данного ЛС 2. Отсутствуют доказательства роли других этиологических факторов 3. Панкреатит исчез после отмены данного ЛС 	Не менее четырех случаев, описанных в медицинских публикациях, указывающих на наличие латентного периода между назначением ЛС и развитием панкреатита
Вероятное (сомнительное)	Панкреатит развился во время приема данного ЛС	Сообщение о двух случаях без указания о рецидиве или о латентном периоде. Сообщение об одном случае с указанием на рецидив и латентный период

Если ПД является результатом лекарственного взаимодействия, повторное назначение этих ЛС потребует коррекции их доз или изменения сопутствующей терапии.

При реакциях типа В, особенно лекарственной непереносимости, повторное назначение ЛС возможно, если реакция была нетяжелой. В случае идиосинкразии требуется большая осторожность в решении вопроса о возможности повторного применения ЛС. Тяжесть реакции определяет тактику: если реакция была тяжелой, лучше избегать повторного применения ЛС; при нетяжелой реакции можно провести провокационный тест — при отсутствии реакции ЛС можно назначать повторно. Иногда используют тест с плацебо для исключения плацебо-эффектов и подтверждения наличия идиосинкразии.

При реакциях гиперчувствительности необходимо провести все возможные диагностические исследования. В случае достоверно отрицательных результатов ЛС можно назначать повторно, в остальных случаях следует взвешивать пользу и риск возможного развития анафилаксии, а еще лучше избегать назначения данного ЛС.

Передозировка. Опасность передозировки зависит от терапевтического диапазона. Его широта свидетельствует о безопасности применения препарата у большинства больных, но это не относится к больным с повышенной чувствительностью к данному средству. Для предупреждения нежелательного действия ЛС необходимо учитывать особенности организма больного, при назначении препарата стремиться к более низким дозам, но достаточным для получения терапевтического эффекта, внимательно наблюдать за действием ЛС и переносимостью.

Примеры побочного действия ЛС на поджелудочную железу

Лекарственные поражения поджелудочной железы (так называемый лекарственный панкреатит) являются редкими и не превышают 2% всех побоч-

ных эффектов ЛС [5]. До 80% случаев панкреатита связано с заболеваниями желчевыводящих путей, тогда как доля лекарственных поражений поджелудочной железы не превышает 5% случаев. Лекарственный панкреатит чаще встречается у ВИЧ-инфицированных [6], а также у пациентов, получающих большое число ЛС одновременно или употребляющих алкоголь [7]. В систематическом обзоре представлены сведения, что 53% пациентов с лекарственными панкреатитами имели заболевания желчевыводящих путей, а 31% злоупотребляли алкоголем. Лекарственные поражения поджелудочной железы в 53% случаев развивались у мужчин, в 47% — у женщин [8]. Однако в австралийском когортном исследовании сообщается, что лекарственный панкреатит в 3,4 раза чаще встречался у женщин, чем у мужчин [9]. Кроме того, имеются данные литературы о том, что поражения поджелудочной железы, связанные с употреблением ЛС, чаще развиваются у пожилых [10] и у детей с болезнью Крона или заболеваниями системы крови [11].

В литературе упоминается порядка 525 ЛС, так или иначе связанных с развитием лекарственного панкреатита, из которых механизм побочного действия изучен для 31. Наиболее часто лекарственные поражения поджелудочной железы встречаются при применении месалазина, азатиоприна и симвастина [12]. Однако во многих случаях эта связь сомнительна (табл. 4). Перечень препаратов, применение которых достоверно связано с развитием хронического панкреатита, представлен в табл. 5.

FDA сообщает о возможном развитии лекарственного панкреатита при применении виктозы (лираглутида). Всего имеется 11 сообщений, однако связь с панкреатитом не доказана. Сообщается об одном случае в клиническом исследовании лечения ожирения, одном случае в клиническом исследовании сахарного диабета, двух случаях в постмаркетинговых исследованиях. В девяти случаях был опи-

Таблица 5. ЛС, достоверно вызывающие развитие лекарственного панкреатита [6, 14, 15]

Класс ЛС	Примеры ЛС	Примечания
Антибактериальные препараты	Эритромицин, кларитромицин, изо- ниазид, метронидазол, нитрофуран- тоин, цефтриаксон, сульфаметокса- зол, пентамидин, ампициллин, ри- фампицин, тетрациклин, доксици- клин, миноциклин	Чаще всего поражения поджелудочной железы вызывают тетрациклины и макролиды. Тетрациклин на 60% увеличивает риск развития лекарственного панкреатита [16]. Доксициклин и миноциклин также подавляют синтез белков в железе. Вероятно, эритромицин, способствует развитию спазма сфинктера Одди, что повышает давление в протоках поджелудочной железы. Цефтриаксон способствует образованию камней в желчевыводящих протоках, что вторично может приводить к поражениям поджелудочной железы
Препараты, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции	Диданозин, нелфинавир, ставудин	Снижение числа CD4 ⁺ клеток повышает риск развития панкреатита [17]
Диуретические препараты	Фуросемид, хлортиазид, гидрохлор- тиазид	Прием диуретиков повышает вероятность развития поражений поджелудочной железы в 2,5 раза. Вероятно, фуросемид оказывает прямое токсическое действие на поджелудочную железу
Препараты, применяющиеся в гастроэнтерологии	Месалазин, циметидин, ранитидин, омепразол, гидрокортизон, цикло- спорин, ламивудин, рибавирин, ок- треотид, пропофол	Наиболее изучена роль циметидина и ранитидина в раз- витии панкреатита Имеется несколько клинических случаев, в которых дока- зана связь применения омепразола и поражений поджелу- дочной железы [18]
Препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	Прокаинамид, метилдопа, капто- прил, эналаприн, лизиноприл, ами- одарон, лозартан, статины	Риск развития панкреатита на статины минимален у паци- ентов с нормальным уровнем триглицеридов и резко повы- шен при его изменении [19]. Развитие лекарственного пан- креатита имеет дозозависимый эффект. Вероятно, длитель- ность применения статинов повышает риск лекарственных поражений поджелудочной железы. Иногда побочные эф- фекты развиваются через несколько недель после начала применения статинов, но чаще — через месяцы [20]
Иммуносупрессоры и цитоста- тики	L-аспарагиназа, цитазин арабино- зид, дексаметазон, ифосфамид, пах- литаксел, такролимус, 6-меркапто- пурин, азатиоприн	Азатиоприн и 6-меркаптопурин вызывают развитие пора- жений поджелудочной железы примерно у 3—5% боль- ных. Ингибиторы тирозинкиназы повышают уровень панкреа- тических белков в плазме крови, однако при этом не все- гда выявляются УЗИ-признаки поражения поджелудочной железы [21]
Средства, применяемые в пси- хиатрии и неврологии	Вальпроевая кислота, клозапин, карбамазепин, рисперидон, сертра- лин, ингибиторы обратного захвата серотонина	Панкреатит при лечении вальпроевой кислотой чаще встречается у лиц до 20 лет. У 70% пациентов панкреатит возникает в течение первого года лечения. В 76% случаев его развитие происходит на фоне комплексной терапии и в 41% случаев сочетается с энцефалопатией. Панкреатит чаще носит обратимый характер, однако смертность от него достигает 21%. Наименее благоприятный прогноз те- чения панкреатита отмечается для больных с заболевани- ями печени [22]. Риск развития панкреатита при применении ингибиторов обратного захвата серотонина повышен у курильщиков, пациентов с сахарным диабетом, ожирением, ишемиче- ской болезнью сердца [23]. Ингибиторы обратного захвата серотонина чаще вызывают лекарственные поражения поджелудочной железы, чем другие антидепрессанты [24]
Нестероидные противовоспали- тельные препараты (НПВП)	Сулиндак, салицилаты, оксифенбу- тазон, напроксен, ибупрофен, ди- клофенак, целекоксиб, ацетамино- фен, напроксен,	Лекарственные поражения могут развиваться через меся- цы после начала применения сулиндака. Вероятно, меха- низм действия НПВС на поджелудочную железу связан с развитием отека Фатерова сосочка и повышением давле- ния в желчевыводящих путях
Другие, часто применяемые ЛС	Безафибрат, карбимазол, кодеин, транс-ретиноиновая кислота, ацета- минофен, эстрогены, эрготамин, интерфероны, рентгеноконтрастные средства	Обсуждается прямое токсическое действие ряда препара- тов на поджелудочную железу. Однако наиболее вероят- ный механизм развития побочного эффекта связан с вли- янием на гепатобилиарную систему

сан острый панкреатит, в двух — хронический; 6 из 11 случаев описаны у мужчин; 9 пациентов были европеоидами, 1 — афроамериканцем. Средний возраст пациентов составил 57,5 года, индекс массы тела — 33,9 кг/м². В семи случаях суточная доза препарата была 1,8 мг. У всех пациентов в анамнезе имелся холестаз и диабет.

Так же FDA проводит мониторинг препаратов янувия (ситаглиптин) и Vyetta. Последний официально не зарегистрирован на территории РФ, однако в Интернете можно найти предложения по его продаже. Имеется несколько сообщений о развитии панкреатитов при применении указанных средств, однако однозначной информации нет. В то же время авторы обзора, опубликованного в журнале «Gastroenterology», уверяют, что ситаглиптин повышает риск развития панкреатита в 6,8 раз, а рака поджелудочной железы — в 2,4 раза [25].

Описан доказанный клинический случай развития лекарственного панкреатита, потребовавшего экстренной госпитализации, у 56-летней пациентки с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Пациентка получала лечение дигоксином в дозе 0,35 мг ежедневно (кроме вторников и суббот) не менее 6 мес, гидрохлортиазидом в дозе 25 мг/сут, метформинном 500 мг/сут, росиглитазоном 1 мг/сут. За 2 мес до госпитализации было начато лечение альфакальцидолом в дозе 2 мг/сут и кальцием в дозе 1000 мг/сут для профилактики остеопороза. В анамнезе не имелось указаний на употребление алкоголя пациенткой или предшествующие хирургические вмешательства. При поступлении уровень амилазы крови составлял 549 ЕД/л, по данным УЗИ гепатобилиарной области, имелся отек поджелудочной железы. Показатели биохимических анализов крови не были выявлены. Пациентке было назначено симптоматическое лечение, исключен гидрохлортиазид. После отмены препарата она была выписана с нормальными лабораторными и ультразвуковыми показателями [26].

С нашей точки зрения особую осторожность следует соблюдать при назначении ЛС растительного происхождения. Это связано с недостаточной изученностью их профиля терапевтической безопасности [27, 28]. В литературе имеются сообщения лишь о трех растениях, употребление которых может привести к развитию лекарственного панкреатита. Однако, как нам кажется, этот список далеко неполный.

Доказано, что введение 120 мг экстракта гинкго билоба на протяжении 3 мес здоровым доброволь-

цам приводило к увеличению продукции инсулина β-клетками поджелудочной железы и повышало давление внутри протоков железы [29]. Однако подобное лечение лиц с гиперинсулинемией на фоне сахарного диабета 2-го типа снижало содержание инсулина в плазме крови [30]. Поэтому можно ожидать снижения эффективности гипогликемической терапии при применении экстрактов гинкго.

Доказано, что экстракты карликовой пальмы могут вызывать развитие холестаза. Обсуждается, что данное растение также может приводить к развитию лекарственного панкреатита [31]. Описан случай развития панкреатита у 65-летнего пациента с пищеводом Баррета, гипергликемией, сахарным диабетом и артериальной гипертензией. После назначения экстракта карликовой пальмы для лечения начальной стадии гипертрофии предстательной железы у пациента развился панкреатит. Пациент не курил, не употреблял алкоголь. Отмена экстракта привела к выздоровлению [32].

Здоровая женщина репродуктивного возраста применяла неутонченный растительный препарат для стимуляции либидо. По своей природе он является аналогом эстрогенов. Женщина не курила, не употребляла алкоголь и других ЛС. У нее не было выявлено УЗИ-признаков холестаза, а также каких-либо хронических заболеваний. Через некоторое время после начала медикаментозного лечения у нее возникли сильные боли в эпигастрии, а на УЗИ были выявлены признаки расширения главного панкреатического протока. Отмена препарата улучшила УЗИ-признаки панкреатита [33].

Как об особой группе риска развития лекарственного панкреатита следует говорить о беременных, что связано как с изменением гормонального фона, так и с полипрагмазией, распространенной в акушерской практике [34]. Однако число публикаций по данному вопросу недостаточно. Имеются доказанные случаи развития лекарственных поражений поджелудочной железы во время беременности при применении фенофибратов [35] и кальцитонина [36]. Показано, что изменение уровня триглицеридов во время беременности может повышать вероятность развития панкреатита [37].

Заключение

Побочные эффекты со стороны поджелудочной железы на проводимую лекарственную терапию являются редкими, однако возможность их возникновения требует постоянного контроля со стороны врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ*. 1998;316:1295-1298.
2. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc*. 2001;41:192-199.
3. Bosker G. *Pharmaceutica*. St.Louis; 1999.
4. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. *Общая и частная клиническая фармако-кинетика*. М.; 2006.
5. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008;31(10):823-837.
6. Гринев А.Е., Богун Л.В. Лекарственный панкреатит. *ЛК Украины*. 2011;7(153):56-60.
7. Grendell JH. Editorial: drug-induced acute pancreatitis: uncommon or commonplace? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2189-2191.
8. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2977-2981.
9. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP*. 2011;12(6):581-585.
10. Somasekar K, Foulkes R, Morris-Stiff G, Hassn A. Acute pancreatitis in the elderly — Can we perform better? *Surgeon*. 2011;9(6):305-308.
11. Bai HX, Ma MH, Orabi AI, Park A, Latif SU, Bhandari V, Husain SZ. Novel characterization of drug-associated pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(4):423-428.
12. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):143-155.
13. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):648-661.
14. Lee JK, Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(47):6296-6313.
15. Spanier BW, Tuynman HA, van der Hulst RW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2183-2188. doi:10.1038/ajg.2011.303.
16. Ljung R, Lagergren J, Bexelius TS, Mattsson F, Lindblad M. Increased risk of acute pancreatitis among tetracycline users in a Swedish population-based case-control study. *Gut*. 2012 Jun;61(6):873-876.
17. Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A et al. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS*. 2008;22(1):47-56.
18. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, Roy TM. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(12):558-561.
19. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):804-811.
20. Singh S, Loke YK. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports. *Drug Saf*. 2006;29(12):1123-1132.
21. Pezzilli R, Fabbri D, Imbrogno A, Corinaldesi R. Tyrosine kinase inhibitors, pancreatic hyperenzymemia and acute pancreatitis: a review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2011;5(2):165-168.
22. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J et al. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):131-138.
23. Ljung R., Rück C., Mattsson F et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of acute pancreatitis: a Swedish population-based case-control study. *Clin Psychopharmacol*. 2012;32(3):336-340.
24. Nørgaard M, Jacobsen J, Gasse C et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(3):259-262.
25. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-156.
26. Farcas A, Bojita M. Adverse drug reactions in clinical practice: a causality assessment of a case of drug-induced pancreatitis. *J Gastrointest Liv Dis*. 2009;18(3):353-358.
27. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Фармакологический надзор за лекарственными средствами растительного происхождения. *Фарматека*. 2004;3-4:88-94.
28. Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Безопасность некоторых препаратов растительного происхождения. *Фарматека*. 2006;9:65-70.
29. Kudolo GB. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in normal glucose tolerant individual. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(6):647-654.
30. Kudolo GB. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(6):600-611.
31. Jibrin I, Erinle A, Saidi A, Aliyu ZY. Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J*. 2006;99(6):611-612.
32. Wargo KA, Allman E, Ibrahim F. A possible case of saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J*. 2010;103(7):683-685.
33. Lesser D, Hillesheim P. Pancreatitis in a woman taking an herbal supplement. *South Med J*. 2007;100(1):59-60.
34. Володин Н.Н., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Грацианская А.Н., Борисова Е.О., Карпов О.И., Власов П.Н., Гуревич К.Г., Цеденова Е.А., Стрюк А.Б. *Фармакотерапия отдельных состояний при беременности*. М.; 2011.
35. Whitten AE, Lorenz RP, Smith JM. Hyperlipidemia-associated pancreatitis in pregnancy managed with fenofibrate. *Obstet Gynecol*. 2011;117(2 Pt 2):517-519.
36. Krysiak R, Wilk M, Okopien B. Recurrent pancreatitis induced by hyperparathyroidism in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(3):531-534.
37. Gürsoy A, Kulaksizoglu M, Sahin M et al. Severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis during pregnancy. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(4):655-657.

doi: 10.17116/dokgastro20143422-29

Целиакия. От патогенеза к лечению

К.м.н. А.В. ФАРБЕР^{1*}, д.м.н., проф. Е.Л. НИКОНОВ²¹Международный медицинский центр «ОН КЛИНИК», Москва; ²Департамент здравоохранения Москвы, Россия

Celiac disease. From the pathogenesis to the treatment

A.V. FARBER¹, E.L. NIKONOV²¹«ON KLINIK» International Medical Centre, Moscow; ²Moscow Health Department, Russia

В работе рассмотрены клинические проявления, лабораторные и инструментальные методы исследования, использующиеся при диагностике целиакии. Указаны клинические проявления и клинико-морфологические особенности заболевания, варианты его течения, а также диетологические ограничения и лечение.

Ключевые слова: глютеновая энтеропатия, глютеновая болезнь, глиадин, атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, мальабсорбция, герпетиформный дерматит, межэпителиальные лимфоциты, антиэндомизиальные антитела, антиретикулиновые антитела, антиглиадиновые антитела, антитела к тканевой транслглютаминазе, аглютеновая диета, глюкокортикостероиды.

This article is focused on the clinical manifestations of celiac disease, the laboratory and instrumental methods used for the study and diagnostics of this pathological condition. The main clinical symptoms as well as specific clinico-morphological features of this pathology are described. Variants of its clinical picture are considered with special reference to the relevant therapeutic modalities and dietary restrictions.

Keywords: gluten enteropathy, gluten disease, gliadin, atrophy of small intestine mucosa, malabsorption, herpetiform dermatitis, intraepithelial lymphocytes, antiendomysial antibodies, antireticulin antibodies, antigliadin antibodies, antibodies against tissue transglutaminase, gluten-free diet, glucocorticosteroids.

В настоящее время целиакию (син.: глютеновая энтеропатия, глютенчувствительная энтеропатия, глютенчувствительная целиакия, глютеновая болезнь, нетропическая спру) считают одним из самых распространенных заболеваний тонкой кишки, в основе которого лежит патологический иммунный ответ ее слизистой оболочки на воздействие этиологического фактора — белка глиадина, содержащегося в некоторых злаках: пшенице, ржи, ячмене, овсе.

В классическом варианте заболевание проявляется атрофией слизистой оболочки тонкой кишки и синдромом нарушенного всасывания (СНВ), обусловленным уменьшением площади абсорбционной поверхности для питательных веществ, микроэлементов и витаминов с развитием их недостаточности в организме. Такие проявления выявляются лишь у небольшого числа больных с целиакией. В большинстве случаев атрофические изменения с углублением крипт и увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) отмечаются на небольших участках слизистой оболочки тонкой кишки, а клинические проявления СНВ отсутствуют или выражены незначительно: заболевание про-

текает в стертой латентной или субклинической форме и проявляется лишь внекишечными симптомами аутоиммунного или генетического происхождения. Выявляющиеся при серологическом исследовании антиэндомизиальные антитела (ЕМА), антиретикулиновые антитела (АРА), антиглиадиновые антитела (АГА) и антитела к тканевой транслглютаминазе (а-tTG) свидетельствуют в пользу возможной трансформации целиакии в классическую форму заболевания с типичными проявлениями СНВ.

Для диагностики целиакии необходима биопсия из тонкой кишки (дистального отдела двенадцатиперстной кишки) при дуоденоскопии. Пациентам с целиакией показано пожизненное соблюдение аглютеновой диеты (АГД), в результате чего наступает выздоровление и восстанавливается слизистая оболочка тонкой кишки; восстановление характеристик нормального строения слизистой оболочки тонкой кишки на фоне соблюдения АГД подтверждает диагноз целиакии. При несоблюдении АГД у пациентов с целиакией возникает рецидив заболевания.

Среди других факторов, способных спровоцировать нарушение толерантности к глютену у генетически предрасположенных к целиакии лиц, называют ранний переход на искусственное вскармливание глютеносодержащими продуктами, некоторые аденовирусные инфекции, нарушение местных иммунных реакций и барьерной функции тонкой кишки, возникающие при ее повреждениях, болезни Крона, инфекционных, паразитарных и других заболеваниях, при операциях на органах брюшной полости [1]. При проведении в США крупного проспективного эпидемиологического исследования детей, находящихся в зоне риска целиакии, было установлено значительное повышение показателей специфических для целиакии аутоиммунных реакций у детей, которым был введен глютен в первые 3 мес жизни по сравнению с детьми, которым глютен вводился в период с 4 по 6 мес жизни [2]. Наивысший показатель младенческой целиакии зафиксирован в странах с большим употреблением глютена на душу населения в младенческом возрасте, таких как Швеция [3]. Напротив, целиакия редко встречается в областях с низким уровнем употребления глютена в младенческом возрасте [4, 5]. Снижение распространенности данного заболевания в детском возрасте отмечено в странах, где прилагают усилия для снижения употребления глютена в младенческом возрасте [6—8]. Наивысший риск заболеть имеют монозиготные близнецы (более 70%); среди родных братьев и сестер — 20%; у детей родителей, страдающих целиакией, — 5—10% [9]. Среди более отдаленных родственников также имеется повышенный риск развития целиакии [10]. Риск, вероятно, обусловлен наследственной тенденцией взаимодействия с различными факторами окружающей среды, включающими питание, распространенность гастроэнтерита и наличие грудного вскармливания [11]. Результаты нескольких исследований показывают протективные свойства грудного вскармливания в отношении целиакии в детском возрасте [12—14].

По данным эпидемиологических исследований, в Европе целиакия имеет большее распространение, чем в Японии, Китае и на африканском континенте. Истинную распространенность заболевания установить очень трудно, так как во многих странах мира, в том числе и в России, таких исследований не проводили. По данным Н. Cook и соавт. [15] и С. Novell и соавт. [16], среди взрослых здоровых добровольцев в Западной Европе распространенность целиакии составила от 1:100 до 1:300. Распространенность целиакии среди детей в группах риска составляет 1:33 (по данным I. Hill и соавт. [17]). При анализе 30 исследований частоты целиакии среди нерандомизированного населения североамериканских и западноевропейских стран [18] обнаружили, что распространенность целиакии, по данным серо-

логического скрининга, составляет от 152 до 2670 случаев на 100 000 населения (от 0,152 до 2,67%); по данным биопсии — от 152 до 1870 случаев на 100 000 населения (от 0,152 до 1,87%). Более высокая распространенность заболевания отмечается в группах повышенного риска целиакии: так, при сахарном диабете 1-го типа распространенность целиакии составляет от 3 до 6%, среди ближайших родственников — до 20%, при железодефицитной анемии — от 10 до 15%, при латентном железодефиците — от 3 до 6%, при остеопорозе — от 1 до 3%. При наличии клинических проявлений частота заболевания достигает 50% [18].

Большинство исследователей полагают, что на настоящий момент у большого количества пациентов диагноз целиакии не установлен, но распространенность заболевания составляет примерно 1% [1].

У большинства пациентов причина заболевания обусловлена гиперчувствительностью энтероцитов к глиадину (глютенная энтеропатия). Однако имеется ряд заболеваний, сопровождающихся развитием характерной для целиакии атрофии, но не отвечающих на АГД восстановлением слизистой оболочки тонкой кишки. В данной ситуации речь может идти о развитии неглютеновых целиакий, спровоцированных другими белками, среди которых выделяют соевую энтеропатию, энтеропатию при употреблении мяса тунца, коллагеновую спру, неклассифицированную спру, рефрактерную целиакию и гипогаммаглобулинемическую спру.

Среди клинических вариантов целиакии выделяют типичную классическую форму (40%), атипичную форму с внекишечными проявлениями (12%), бессимптомную или малосимптомную форму с характерными серологическими и гистологическими изменениями (35%) и торпидную или рефрактерную форму целиакии, когда АГД неэффективна (13%) [19—24].

К осложнениям целиакии относят метаболические расстройства, эрозивно-язвенные и опухолевые поражения тонкой кишки, энтерогенный сепсис, поражения других органов и систем (печени, нервной и эндокринной систем и др.).

К болезням, генетически ассоциированным с целиакией, относят герпетиформный дерматит Дюринга, рецидивирующий афтозный стоматит, гипогаммаглобулинемию, деменцию, синдром Дауна, аутизм, шизофрению и пр. К аутоиммунным заболеваниям, ассоциированным с целиакией и способным осложнить ее течение, относят сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, васкулит, системную красную волчанку и другие. При всех вышеперечисленных заболеваниях симптомы целиакии могут отсутствовать, но при этом выявляются характерные для целиакии позитивные результаты

серологических проб и морфологические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки. Назначение в данной ситуации АГД в некоторых случаях позволяет уменьшить клинические проявления заболеваний и уменьшить риск образования злокачественных новообразований [1].

В классическом варианте первые симптомы заболевания обнаруживают у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет при переходе с естественного на смешанное или искусственное вскармливание, содержащее глютен. Так как при заболевании нарушается всасывание питательных веществ, необходимых для роста, дети отстают в физическом развитии и росте. Среди других признаков и симптомов отмечены анемия, боли в брюшной полости, метеоризм и диарея. Дети могут также страдать задержкой полового созревания, рахитом, дефицитом железа и фолиевой кислоты, а также расстройствами поведения [25]. У детей старшего возраста и подростков обычно имеют место атипичные проявления целиакии [26].

В настоящее время наиболее часто целиакию выявляют у пациентов в возрасте 20–30 лет, при этом заболевание характеризуется довольно широким спектром клинических проявлений — от СНВ II–III степени до атипичных форм с симптомами поражения отдельных органов или систем. Установлено, что примерно 50% взрослых пациентов с целиакией не имеют классических гастроинтестинальных проявлений [27, 28].

Заподозрить наличие целиакии у взрослых пациентов следует при наличии хронической диареи, стеатореи (жирного, маслянистого стула большого объема, плохо смывающегося со стенок унитаза), сопровождающихся метеоризмом, потерей веса, болями в брюшной полости.

При целиакии повреждается слизистая оболочка проксимального отдела тонкой кишки, в результате чего уменьшается площадь ее абсорбционной поверхности и редуцируются пищеварительные ферменты лактаза и изомальтаза, что приводит к нарушению пищеварения и всасывания питательных веществ. Установлено, что более 40% пациентов с целиакией имеют непереносимость лактозы, а у большинства пациентов проявления лактазной недостаточности уменьшаются при лечении целиакии. Потеря дисахаридов при лактазной недостаточности приводит к уменьшению расщепления сложных углеводов на простые сахара, которые в данной ситуации действуют как осмотические слабительные средства, вызывая вздутие, метеоризм и диарею [29]. Нельзя исключать целиакию у пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Было установлено, что среди пациентов, полностью удовлетворяющих Римским критериям II синдрома раздраженного кишечника, около 5% больных страдают целиакией [30]. Кроме того, необходимо обследовать на целиакию пациен-

тов с необъяснимым дефицитом жирорастворимых витаминов А, D, E, K, фолиевой кислоты и железа, которые могут возникнуть вследствие мальабсорбции при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки. Мальабсорбция витамина D и сопутствующая целиакия, непереносимость лактозы, сопровождающаяся снижением потребления Са, приводят к остеопорозу и остеопении [31, 32]. Снижение костной плотности до уровня остеопороза выявлено у 37% пациентов с нелеченной целиакией [33]. Установлена ассоциация целиакии с дефицитом железа [34, 35]. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с железodefицитной анемией в 6–10% случаев диагностируют целиакию даже при отсутствии каких-либо клинических проявлений заболевания [36, 37]. Лабораторные признаки комбинированного дефицита железа и фолиевой кислоты в периферической крови должны вызвать подозрение на наличие целиакии.

У части больных с целиакией описаны кожные изменения в виде герпетиформного дерматита, проявляющегося характерной зудящей папуло-везикулярной сыпью на разгибательных поверхностях локтевых суставов, коленей, ягодицах и плечах, при этом типичные симптомы мальабсорбции могут отсутствовать. Для диагностики герпетиформного дерматита выполняют биопсию кожных покровов вокруг поврежденных для гистологического и иммунофлюоресцентного исследований. Герпетиформный дерматит диагностируют при выявлении депозитов IgA в дермоэпидермальной зоне. Он ассоциирован с повышенным риском лимфомы, которая рефрактерна к АГД и требует назначения иммуносупрессивной терапии. Сочетание герпетиформного дерматита и целиакии часто наблюдают среди членов одной семьи [38–41].

При осмотре пациента с целиакией, как правило, не выявляют каких-либо специфических проявлений, за исключением случаев герпетиформного дерматита. Длительно протекающая нелеченная целиакия может сопровождаться синдромом мальабсорбции с истощением мышечной и жировой массы, бледностью кожных покровов вследствие анемии, подкожными кровоизлияниями вследствие дефицита витамина K, отеками вследствие гипонатриемии, афтозным стоматитом и дефектами зубной эмали, проявлениями остеопороза и остеопении, дегидратации, отставанием в физическом и/или умственном развитии.

Диагностика

Для первичной диагностики целиакии проводят серологическое исследование с определением титров а-tTG, EMA, ARA, по результатам которых определяют кандидатов для проведения биопсии тонкой кишки. Для диагностики целиакии опреде-

ление титров a-tTG и ЕМА имеет высокую чувствительность (>90%) и специфичность (>95%) в отличие от антиглиадиновых IgA (AGA), которые являются менее чувствительными и специфичными (примерно 80%) [42], в связи с чем в настоящее время их исследование не рекомендуют для первичной серологической диагностики целиакии [43]. Статистически значимых различий между результатами, полученными с помощью IgA a-tTG и ЕМА, используемых для диагностики целиакии, не установлено [42].

Негативный результат серологического исследования, тем не менее, не исключает наличия целиакии. Все зависит от выраженности повреждений слизистой оболочки тонкой кишки. Так, при минимальной или субтотальной степени атрофии ворсинок серопозитивность выявляется реже, чем при тотальной атрофии [44, 45].

Установлена связь между изолированным дефицитом IgA и целиакией: недостаточность IgA часто встречается при целиакии и, наоборот, целиакия часто встречается у пациентов с изолированным дефицитом IgA. Следовательно, изолированный дефицит IgA может стать причиной ложно-негативных серологических тестов при диагностике целиакии: примерно 2—5% пациентов с целиакией имеют сопутствующий изолированный дефицит IgA [46]. У данной категории пациентов выявляется позитивность IgG a-tTG, ЕМА и AGA [42, 47, 48].

У пациентов с изолированным дефицитом IgA установлен высокий риск развития тяжелых анафилактических реакций при трансфузии крови и ее компонентов, о чем следует предупреждать пациентов и делать соответствующие записи в медицинских документах [49].

При позитивных результатах серологического исследования, а также при их негативности и высокой клинической вероятности целиакии должна выполняться биопсия тонкой кишки. Необходимость выполнения биопсии тонкой кишки для диагностики заболевания была утверждена экспертным консенсусом [50, 51]. Проведение эндоскопической биопсии тонкой кишки существенно повышает показатель выявляемости целиакии [52] и является «золотым стандартом» диагностики заболевания [53]. Для проведения адекватной диагностики целиакии должны быть получены по 4—6 образцов биоптатов из нескольких зон дистального отдела двенадцатиперстной кишки, обычно на уровне ампулы большого дуоденального сосочка (*papilla Vateri*). Такой подход к забору материала для морфологического исследования обусловлен прежде всего тем, что характерные для целиакии изменения носят дискретный характер и перемежаются с неизменной слизистой оболочкой тонкой кишки [54]. Гистологические изменения в полученных образцах тонкой кишки должны быть интерпретированы

опытным патоморфологом, который должен опираться на модифицированные критерии М. Marsh [55, 56]. В зависимости от выявленных изменений на основании модифицированных критериев Marsh (Marsh's criteria modified), целиакия подразделяется на несколько стадий (Marsh 0—IV). При отсутствии каких-либо изменений в биоптатах диагностируют целиакию стадии Marsh 0, при выраженном повышении содержания МЭЛ (обычно более 20 лимфоцитов на 100 энтероцитов) — стадию Marsh I, при гиперплазии Либеркуновых крипт, инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками эпителия слизистой оболочки тонкой кишки — стадию Marsh II. На стадиях Marsh 0—II ворсинки сохранены, чего не наблюдается на стадиях Marsh III—IV [54, 55]. На стадии Marsh III развивается атрофия ворсинок, которую, согласно модифицированной гистологической классификации G. Corazza и V. Vilanacci [57], подразделяют на степени А, В и С. На стадии Marsh IV развивается тотальная гипоплазия слизистой оболочки, которая в настоящее время практически не встречается [58]. Использование модифицированных критериев Marsh может оказать большую помощь в диагностике целиакии в неясных и сомнительных случаях. Эти критерии всегда необходимо применять у пациентов группы риска развития целиакии, особенно при хронической диарее, рефрактерной железодефицитной анемии или при их сочетании [59]. При негативных результатах гистологического исследования, позитивных серологических маркерах и высокой клинической вероятности целиакии перед проведением повторной биопсии материалы гистологического исследования должны быть подвергнуты пересмотру опытным патоморфологом. Выявление в энтеробиоптатах желез Бруннера или желудочной метаплазии требует игнорирования результатов и повторного исследования с биопсией из более дистальных отделов [1].

В случае неопределенности результатов гистологического исследования принимается решение о проведении HLA-типирования с помощью полимеразной цепной реакции. Установлено, что 90—95% пациентов с целиакией имеют генотипы HLA-DQ2 или HLA-DQ8, хотя эти же генотипы выявляются почти у 30—40% населения [1, 60]. С другой стороны, в 30% случаев при наличии генотипов HLA-DQ2 или HLA-DQ8 отсутствуют серологические маркеры целиакии (AGA и a-tTG) и морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, характерные для целиакии, в связи с чем HLA-типирование не может считаться абсолютно достоверным методом диагностики целиакии [1, 61, 62, 82]. Отсутствие генотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 позволяет исключить диагноз целиакии [23]. В качестве одного из методов диагностики целиакии можно использовать позитивную динамику со стороны клинических проявлений, серологических тестов и

морфологических изменений в тонкой кишке при соблюдении АГД.

Лечение

Основной способ лечения целиакии — пожизненное соблюдение АГД [1, 24, 63] с исключением из рациона питания продуктов, содержащих пшеницу, рожь, ячмень, овес, и некоторых круп. Некоторые авторы допускают использование в питании небольших количеств овсяной крупы (не более 60 г/сут) [21, 64, 65]. Установлена безопасность использования в пищу пациентов с целиакией пшеничного крахмала [66]. Необходимо исключить употребление черного и белого хлеба, хлебобулочных изделий и манной крупы. С целью достижения более выраженного клинического эффекта некоторые специалисты поддерживают необходимость исключать из рациона питания больных целиакией блюда из кукурузы и риса [67], а при нередком сочетании целиакии с гиполактазией — цельное молоко и молочные продукты [24].

Даже небольшое количество глютена (около 50 мг/сут), полученное с пищей, способно спровоцировать рецидив симптомов у пациента с ранее контролируемым течением заболевания, а также вызвать изменения в слизистой оболочке тонкой кишки даже при отсутствии симптомов [68, 69]. АГД служит эффективным способом длительного поддерживающего лечения герпетического дерматита, а также предупреждает изменения в слизистой оболочке тонкой кишки при целиакии [70, 71], корректирует витаминный, электролитный и гидротический баланс, нарушенный вследствие мальабсорбции [72, 73]. Несоблюдение АГД среди пациентов с целиакией — относительно частое явление, особенно в подростковом возрасте [74]. Строгому соблюдению требований АГД следуют от 50 до 80% пациентов с целиакией [75]. При обследовании подростков с диагностированной в детском возрасте целиакией установлено, что многие из них регулярно употребляют продукты, содержащие глютен, более часто страдают расстройствами пищеварения, имеют более высокие титры серологических маркеров и более выраженные морфологические изменения в тонкой кишке [76, 77].

В суточный рацион пациентов с целиакией должно входить до 140—160 г животных белков (приготовленные на пару или в отварном виде телятина, говядина, кролик, курица, индейка) в гомогенизированном протертом виде при диарее; до 100—120 г растительных и животных жиров (сливочное и растительное масло) и углеводов до 200—400 г. Калорийность суточного рациона должна составлять примерно 3500 ккал.

Для коррекции мальабсорбции внутрь назначают ферментные препараты, нивелируют белковые, водно-электролитные нарушения и гиповитамино-

зы. При необходимости проводят симптоматическую и антибактериальную терапию, осуществляют энтеральное питание и парентерально вводят растворы аминокислот, плазму, жировые эмульсии, растворы электролитов и так далее. При рефрактерной к АГД форме целиакии, а также при отказе пациента от АГД, дополнительно назначают глюкокортикостероиды [1, 78, 79].

Обучение пациентов

Пациенты с целиакией должны быть снабжены информацией о составе АГД и необходимости ее четкого выполнения на протяжении всей жизни. Они должны четко понимать, что даже небольшое количество глютена, содержащегося в продуктах питания, способно вызвать возобновление симптомов заболевания и повреждение слизистой оболочки тонкой кишки. Также им необходимо знать о пищевых продуктах, которые могут содержать глютен (различные виды хлеба, бульоны, бульонные кубики и концентраты супов, карамель, леденцы, продукты из хлебных злаков, плавленые сыры, жареный картофель и обжаренные продукты, мясные продукты в муке и соевом соусе, горячий шоколад или какао, растворимый кофе и чай, приправы, паста, пицца, копченая грудинка, солод, пиво, арахисовое масло, некоторые сорта мороженого, сосиски и сардельки, томатный соус, йогурты с фруктами и т.д.) и скрытых источниках глютена (натуральные приправы, загрязнение продуктов в процессе их обработки, например, при копчении, при хранении, в процессе приготовления и так далее). Пациенты с целиакией должны постоянно общаться с диетологом, обучаться в школах и на семинарах, планировать специфические изменения образа жизни и особенности приема пищи и путешествий, знать о необходимости адекватного восполнения белковых, витаминных и прочих потребностей организма, поддержании необходимой калорийности суточного рациона. Пациенты с целиакией должны регулярно наблюдаться гастроэнтерологами или семейными врачами с целью оценки приверженности к лечению и при необходимости его коррекции. Пациенты должны знать об особенностях течения заболевания и возможных его осложнениях с целью их профилактики и раннего выявления.

Скрининг

Необходимо обследование лиц в группах риска для исключения целиакии: среди членов семьи пациента с целиакией, при метаболических заболеваниях костной ткани и тяжелом остеопорозе, у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, при синдроме Дауна, при мужском и женском бесплодии неясной этиологии, у детей и подростков с отставанием в росте и умственном развитии, при железодефицитной анемии с рефрактерностью к пре-

паратам железа, при вирусных гепатитах, хронических аутоиммунных заболеваниях печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз или первичный склерозирующий холангит).

Длительное наблюдение

В связи с тем что целиакия — хроническое заболевание, необходимо осуществлять пожизненное наблюдение за пациентами.

В течение 1-го месяца после верификации целиакии необходимо уточнять диагноз основного и сопутствующих заболеваний, планировать интервалы обследования с целью предотвращения осложнений, разъяснять необходимость пожизненного строгого соблюдения АГД. Пациент должен быть снабжен информационными материалами по составу АГД и продуктах-источниках глютена.

Особое внимание необходимо уделять подросткам, так как несоблюдение АГД наиболее часто встречается именно в подростковом возрасте. Им необходимо объяснять, что несоблюдение АГД может приводить к отставанию в физическом и умственном развитии, к снижению костной плотности и высокому риску злокачественных заболеваний (лимфомы) в дальнейшем.

При позитивных серологических тестах при диагностике заболевания их необходимо повторять через 6 и 12 мес после начала АГД. Сохранение позитивности тестов в означенные сроки может свидетельствовать в пользу нарушений АГД.

Сохранение минимальных симптомов и признаков повреждения слизистой оболочки тонкой кишки обычно связано с употреблением небольшого

количества глютена даже при негативных результатах серологических тестов [80].

Сохранение симптомов мальабсорбции и атрофии ворсинок, несмотря на соблюдение АГД, требует проведения обследования для исключения лимфомы. Лимфома осложняет течение заболевания у небольшого, но значимого количества пациентов с целиакией, особенно в случаях диагностики заболевания в пожилом возрасте или при отказе от АГД [81]. В данной ситуации требуется проведение рентгенологического контрастного исследования тонкой кишки для выявления локальных сужений просвета или объемного образования и компьютерной томографии для выявления лимфаденопатии. Кроме того, проводят еюноскопию с множественной биопсией, иммуногистохимическое исследование, трепанобиопсию с целью получения костного мозга. Показана консультация гематолога/онколога.

Заключение

В данном исследовании приведены современные диагностические и лечебные мероприятия при целиакии — одном из самых распространенных заболеваний тонкой кишки, которое порой трудно диагностировать даже опытным врачам. Еще труднее бывает убедить пациента в необходимости строгого соблюдения диетических ограничений. Авторы надеются, что приведенные в статье положения помогут коллегам в их работе и будут способствовать улучшению качества медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А.И. *Энтерология. Руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2009.
2. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293:2343-2351.
3. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Maki M. Different features of celiac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child*. 1993;69:375-380.
4. Michaelsen KF, Weile B, Larsen P, Samuelson G, Krasilnikoff PA. Does the low intake of wheat in Danish infants cause the low incidence rate of coeliac disease? *Acta Paediatr*. 1993;82:605-606.
5. Mitt K, Uibo O. Low cereal intake in Estonian infants: the possible explanation for the low frequency of coeliac disease in Estonia. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:85-88.
6. Stevens FM, Egan-Mitchell B, Cryan E, McCarthy CF, McNichol B. Decreasing incidence of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1987;62:465-468.
7. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89:165-171.
8. Challacombe DN, Mccrow IK, Elliott K, Clarke FJ, Wheeler EE. Changing infant feeding practices and declining incidence of coeliac disease in West Somerset. *Arch Dis Child*. 1997;77:206-209.
9. Mylotte M, Egan-Mitchell B, Fottrell PF, McNicholl B, McCarthy CF. Family studies in coeliac disease. *Q J Med*. 1974;43:359-369.
10. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163:286-292.
11. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1997;76:113-117.
12. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab*. 2001;45:135-142.
13. Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case control study on nutritional risk factors in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7:395-399.
14. Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood — epidemiological evidence. *Adv Exp Med Biol*. 2002;503:115-123.
15. Cook HB, Burt MJ, Collett JA. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(9):1032-1036.
16. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust*. 2001;175(5):247-250.
17. Hill I, Fasano A, Schwartz R. The prevalence of coeliac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr*. 2000;136:86-90.
18. DUBY C, ROSTOM A, SY R. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: A systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4)(Suppl. 1).
19. Крумс Л.М., Лавров А.В., Сабельникова Е.А. Целиакия: современные способы диагностики и терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004;6:64-71.

20. Парфенов А.И. Коварство глютенной энтеропатии и успехи ее иммунологической диагностики. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 1999;5:42-48.
21. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Сабельникова Е.А., Гудкова Р.Б. Глютенная энтеропатия — междисциплинарная патология. *Мед кафедра*. 2005;39(9):782-785.
22. Ryan B, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology*. 2000;119:243-251.
23. Crowe SE. *Recognising and managing celiac sprue. AGA Institute spring post-graduate course syllabus «Applying new evidence to clinical practice»*. 2009:665-694.
24. Циммерман Я.С. *Гастроэнтерология. Руководство*. М.; 2012.
25. Harrison MS, Wehbi M, Obideen K. Celiac disease: more common than you think. *Cleveland Clin J Med*. 2007;74:209-215.
26. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. In: Feldman N, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002:1817-1841.
27. Farrell R, Kelley C. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346:180-188.
28. Green P. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128(Suppl. 1):S74-S78.
29. Andersen KJ, Schionsby H, Skagen DW, Haga HJ. Enzyme activities in jejunal biopsy samples from patients with adult celiac disease with and without steatorrhea. *Scand J Gastroenterol*. 1983;18:365-368.
30. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*. 2001;358:1504-1508.
31. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Avila-Alvarenga S, Rivas MJ, Soilan J, Penedo M. Coeliac disease and osteomalacia: an association still present in Western countries [Letter]. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1435.
32. Sugai E. High titres of anti-bone autoantibody are associated with osteoporosis of patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2000;118:5134.
33. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di Stefano M, Minguzzi L. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone*. 1996;18:525-530.
34. Delco F, El-Serag HB, Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. *Dig Dis Sci*. 1999;44:966-972.
35. Freeman HJ. Clinical Spectrum of biopsy-defined celiac disease in the elderly. *Can J Gastroenterol*. 1995;9:42-46.
36. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2099-2102.
37. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci*. 1998;43:673-678.
38. Korponay-Szabo I, Kovacs J, Loricz G. Families with multiple cases of gluten-sensitive enteropathy. *Z Gastroenterol*. 1998;36:553-558.
39. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Marino R, Conte D, Giunta AM. Gluten sensitivity in monozygous twins: a long-term follow-up of five pairs. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1503-1505.
40. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol*. 2000;115:990-993.
41. Meyer LJ, Zone JJ. Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17:643-647.
42. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(Suppl. 1):S38-S46.
43. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005;142:289-298.
44. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:888-894.
45. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:219-221.
46. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr*. 1997;131:306-308.
47. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR. IgG antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut*. 2000;47:366-369.
48. Bilbao JR, Vitoria JC, Ortiz L, Corrales A, Hualde I, Preciado E. Immunoglobulin G autoantibodies against tissue-transglutaminase. A sensitive, cost-effective assay for the screening of celiac disease. *Autoimmunity*. 2002;35:255-259.
49. Sandler SG, Eckrich R, Malamut D, Mallory D. Hemagglutination assays for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Blood*. 1994;84:2031-2035.
50. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-911.
51. When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1123-1128.
52. Saverymattu SH, Sabbat J, Burke M, Maxwell JD. Impact of endoscopic duodenal biopsy on the detection of small intestinal villous atrophy. *Postgrad Med J*. 1991;67:47-49.
53. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN, ed. *Coeliac disease*. Oxford: Blackwell Scientific; 1992:136-191.
54. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity («celiac sprue»). *Gastroenterology*. 1992;102:330-354.
55. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9:273-293.
56. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-1194.
57. Corraza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2005;58:573-574.
58. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(41):6585-6593.
59. Riestra S, Dominguez F, Fernandez-Ruiz E, Garcia-Riesco E, Nieto R, Fernandez E, Rodrigo L. Usefulness of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5028-5032.
60. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:17-24.
61. Green P, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362:383-391.
62. Leon F, Camarero C, Pena R. Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnoses. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):849-853.
63. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981-2202.
64. Авдеев В.Г. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения целиакии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(1):34-38.
65. Peraaho M, Kaukinen K, Mustalhti K. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in celiac disease: a randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:27-31.
66. Peraaho M, Kaukinen K, Paasikivi K. Wheat-starch-based gluten-free products in the treatment of newly detected coeliac disease: prospective and randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:587-594.
67. Василькова И.В., Прокофьева А.Д. Медико-социальные аспекты целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2005;3:87-88.
68. Maki M, Lahdeaho ML, Hallstrom O, Viander M, Visakorpi JK. Postpubertal gluten challenge in coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1989;64:1604-167.
69. Mayer M, Greco L, Trancone R, Auricchio S, Marsh MN. Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet. *Gut*. 1991;32:881-885.
70. Anstey A, Wilkinson JD, Walshe MM. Dermatitis herpetiformis in monozygous twins — concordance for dermatitis herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16:51-52.
71. Andersson H, Mobacken H. Dietary treatment of dermatitis herpetiformis. *Eur J Clin Nutr*. 1992;46:309-315.
72. McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut*. 1996;39:180-184.
73. Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:157-164.

74. Kumar PJ, Walker-Smith J, Milla P, Harris G, Colyer J, Halliday R. The teenage coeliac: follow up study of 102 patients. *Arch Dis Child.* 1988;63:916-920.
75. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review of Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2001;120:1526-1540.
76. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, Giunta AM, Baldassari AR, Morganti D. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1994;70:211-213.
77. Greco L, Mayer M, Ciccarelli G, Troncone R, Auricchio S. Compliance to a gluten-free diet in adolescents, or «what do 300 coeliac adolescents eat every day?». *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997;29:305-310.
78. Bramble MG, Watson AJ, Scott J, Peters TJ, Record CO. Clinical, biochemical and morphological responses of patients with villous atrophy to oral betamethasone valerate and clobetasone butirate. *Digestion.* 1981;22:281-288.
79. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Review article: management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:671-680.
80. Chartrand LJ, Russo PA, Duhaime AG, Seidman EG. Wheat starch intolerance in patients with celiac disease. *J Am Diet Assoc.* 1997;97:612-618.
81. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet.* 2001;358:356-361.
82. Вохмянина Н.В. HLA-типирование в диагностике целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2005;6:96-97.

doi: 10.17116/dokgastro20143415-21

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Д.м.н., проф. А.С. ЛОПАТИН, асп. С.М. МЕЛЬНИК*

Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Gastroesophageal reflux disease and pharyngo-laryngeal reflux in the patients presenting with obstructive sleep apnea syndrome

A.S. LOPATIN, S.M. MEL'NIK

Polyclinic No 1, General Management Department of the Presidential Administration, Moscow, Russia

Оценив данные литературы, мы пришли к выводу, что несмотря на наличие работ, изучающих связь между сонным апноэ и рефлюксной патологией, их результаты крайне неоднозначны и подчас противоположны. В настоящий момент не получено единого мнения о частоте встречаемости сочетания фаринголарингеального рефлюкса или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом обструктивного апноэ сна, не известно, вызывают или взаимоотяжеляют данные заболевания друг друга, или же имеют сходные патогенетические механизмы. В большинстве проведенных исследований наблюдались небольшие группы пациентов, что, по всей видимости, не позволяет утверждать о полученных результатах достоверно, с чем соглашаются и сами авторы. Мы не встретили исследований, в которых проводилось хирургическое лечение сонного апноэ и затем оценивалось его влияние на рефлюксную патологию, а в ряде работ получены абсолютно разные результаты касаясь эффективности лечения методом СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure — постоянное положительное давление в дыхательных путях) или курсом противорефлюксных препаратов. Все это делает дальнейшие научные изыскания на стыке двух патологий необходимыми и актуальными.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, фаринголарингеальный рефлюкс, фаринголарингеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-ларингит, pH-метрия пищевода.

The analysis of the literature data has led us to the conclusion that the results of the investigations concerned with the relationship between sleep apnea syndrome and reflux pathologies are highly ambiguous and even conflicting. Thus far, there is no generally accepted opinion as regards the frequency of the combination of gastroesophageal reflux disease and pharyngo-laryngeal reflux with obstructive sleep apnea syndrome; nor is it known whether these conditions aggravate each other or have similar pathogenetic mechanisms. The majority of the published studies involved small groups of the patients which accounts for poor statistical significance of their results as recognized by the authors themselves. We are unaware of the investigations including the surgical treatment of sleep apnea syndrome and the estimation of its outcomes on reflux pathologies. Certain authors report the totally different data characterizing the clinical effectiveness of the continuous positive airway pressure (CPAP) technique and the results of pharmacotherapy with the use of anti-reflux medications. Taken together, these observations suggest the necessity of further investigations into the relationship between reflux pathologies and obstructive sleep apnea syndrome.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), gastroesophageal reflux disease (GERD), pharyngo-laryngeal reflux (PLR), reflux-laryngitis, oesophageal pH-metry.

Важность и своевременность достоверного выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и фаринголарингеальной рефлюксной болезни (ФЛРБ) в настоящий момент не вызывает сомнений. Эти состояния значительно снижают качество жизни пациентов и могут приводить к тяжелым осложнениям.

Проявления ФЛРБ встречаются у 4—10% больных, обращающихся к врачам. По другим данным, около 65% пациентов старше 40 лет имеют симптомы ФЛРБ [1, 2]. Отечественные специалисты также подтверждают высокую распространенность ГЭРБ

среди населения; данная патология наблюдается у 30—60% населения.

Другой актуальной проблемой в наше время становится синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), диагностикой и лечением которого занимаются преимущественно оториноларингологи и сомнологи. Частота встречаемости заболевания колеблется от 9% у женщин до 24% среди мужчин. Считается, что более чем у 80% больных СОАС остается недиагностированным или нелеченным по тем или иным причинам, лишь 10% пациентов с СОАС получают необходимое лечение [3, 4]. У лиц

старше 65 лет частота заболевания может достигать 60% [5].

С учетом схожести предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов многие исследователи приходят к мысли, что СОАС и рефлюксная патология могут быть связаны между собой, утяжелять течение друг друга, а их сочетание может значимо влиять на лечебную тактику. Однако на настоящий момент частота встречаемости этой совместной патологии изучена недостаточно, а те исследования, которые были проведены, на наш взгляд не дают однозначных ответов на механизмы влияния заболеваний друг на друга.

СОАС — это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [6]. При тяжелых формах СОАС может отмечаться до 400—500 остановок дыхания за ночь общей продолжительностью до 3—4 ч, что ведет к острому и хроническому недостатку кислорода во время сна.

Термин «фаринголарингеальный рефлюкс» был официально утвержден Американской академией отоларингологии и хирургии головы и шеи (American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery) в 2002 г. Он обозначает заброс желудочного содержимого, желчных кислот и панкреатических ферментов выше верхнего пищеводного сфинктера в гортань и глотку. В мировой литературе встречаются другие названия данной патологии — атипичный, тихий, экстраэзофагеальный, фарингеальный, гастротарингеальный рефлюкс.

В связи с разным уровнем поражения анатомических структур и различной клинической картиной в настоящий момент принято считать ФЛРБ и ГЭРБ отдельными патологиями.

Особенности патогенеза

Проприодимость верхних дыхательных путей определяет диаметр их просвета, тонус гладких мышц и величина отрицательного давления в трахее и бронхах во время вдоха. На все эти показатели, в свою очередь, влияют факторы, затрудняющие носовое дыхание и уменьшающие объемную скорость или увеличивающие турбулентность воздушного потока, в частности, гипертрофия и рыхлость тканей носоглотки, искривление носовой перегородки, гипертрофия миндалин, пороки развития костей лицевого скелета, отечный ларингит, доброкачественные и злокачественные новообразования.

В основе патогенеза СОАС лежат механизмы, способствующие возникновению обструкции верхних дыхательных путей, а именно дисбаланс сил,

которые пытаются сблизить стенки глотки, и сил, которые препятствуют этому.

Во время сна происходит постепенное расслабление мышц глотки и увеличение подвижности ее стенок. Один из очередных вдохов приводит к полному спадению дыхательных путей и прекращению легочной вентиляции. При этом дыхательные усилия сохраняются и даже усиливаются в ответ на развивающуюся гипоксемию. Острый недостаток кислорода приводит к стрессовой реакции, сопровождающейся активацией симпатoadренальной системы и подъемом артериального давления (АД). В конце концов, негативная информация от различных органов и систем доходит до мозга и вызывает его частичное активацию. Мозг, в свою очередь, восстанавливает контроль над глоточной мускулатурой и открывает дыхательные пути. Человек громко всхрапывает, делает несколько глубоких вдохов. В организме восстанавливается нормальное содержание кислорода, мозг успокаивается и засыпает вновь. Затем цикл повторяется снова [7].

В результате, пациенты с СОАС в течение сна находятся в состоянии интермиттирующей гипоксии и циклически повторяющихся эпизодов повышения симпатического тонуса и системного давления [8]. Хроническая нехватка и фрагментация сна, обусловленная полными и частичными пробуждениями, способствуют дневной сонливости, постоянному чувству утомления, раздражительности, снижению концентрации внимания и интеллектуальных функций, изменениям личности.

Патофизиология и, как следствие, симптомокомплекс ФЛРБ отличаются от ГЭРБ. ФЛРБ вызывается небольшим числом высоких рефлюксов, обычно происходящих в вертикальном положении тела, которые повреждают слизистую оболочку глотки. Такой рефлюкс никогда не будет считаться физиологическим: даже один эпизод снижения рН менее 4 (а по другим данным даже менее 5) в гортаноглотке расценивается как патологический. Это связано с тем, что эпителий глотки и гортани более чувствителен к повреждающему действию желудочного секрета и менее защищен по сравнению с эпителием пищевода.

Доказано, что основным повреждающим веществом желудочного содержимого является пепсин. Он сохраняет свою ферментативную активность и патологически воздействует на слизистую оболочку глотки уже при значениях рН от 5 и ниже. Было также выявлено, что пепсин может быть перенесен вместе с трансферрином во внутриклеточное пространство клеток эпителия посредством эндоцитоза, вызывая их повреждение, уже независимое от кислотности рефлюкса [9].

Эпителий гортаноглотки значительно более чувствителен к воздействию желудочного содержимого в отличие от более устойчивой слизистой обо-

лочки нижних отделов пищевода. Это связано с низкими значениями фермента карбангидразы и стресс-белков плоского эпителия (Sep70, Sep53) в слизистой оболочке гортаноглотки. Карбангидраза катализирует гидратацию диоксида углерода с последующей продукцией бикарбонатов и тем самым нейтрализует кислый рефлюктат. Стресс-белки — это универсальные факторы защиты пищевода. По данным Ch. Ford (2005) экспозиция соляной кислоты и пепсина на слизистой оболочке вследствие ФЛРБ может приводить к снижению уровня карбангидразы и белков, этот фермент и стресс-белки отсутствуют в 64% образцов тканей, взятых у пациентов с ФЛРБ [10, 11].

Были проведены исследования, которые выявили снижение работы и блокировку гена, ответственного за выработку муцина в слизистой оболочке гортани, под воздействием пепсина [12]. Американские ученые установили в эпителии гортаноглотки наличие собственной H^+/K^+ протонной помпы. Предположительно, она выполняет защитную роль и при повреждении тканей с развитием метаболического ацидоза выводит из клетки избыточные ионы H^+ . Считают, что протонная помпа вносит вклад в развитие ФЛРБ, а также может быть использована как мишень для препаратов — ингибиторов протонной помпы (ИПП) [13].

Клинические проявления

Среди основных жалоб пациентов с СОАС преобладают храп, эпизоды остановок дыхания, выраженная дневная сонливость. В классическом представлении — это полный человек с гиперстенической конституцией и толстой шеей, красным или багрово-синюшным одутловатым лицом, инъецированными сосудами склер и хрипловатым голосом. В спокойной обстановке эти пациенты часто засыпают и начинают храпеть.

Частота и длительность развития остановок дыхания зависит от тяжести заболевания. При тяжелой форме болезни циклические остановки дыхания возникают почти сразу после засыпания и в любом положении тела. При менее тяжелых формах это происходит только в глубоких стадиях сна или когда больной спит на спине. В тяжелых случаях в течение ночи может отмечаться до 500 остановок дыхания общей продолжительностью до 3—4 ч, что ведет как к острой, так и хронической ночной гипоксемии. Эти больные страдают головными болями, артериальной гипертензией, депрессией, нарушенным обменом веществ, учащенным ночным мочеиспусканием [14].

Наличие СОАС неблагоприятно сказывается на состоянии здоровья и продолжительности жизни больных. J. Marin и соавт. провели 10-летнее наблюдение и получили достоверное 3-кратное увеличение числа фатальных осложнений (смерть от ин-

фаркта миокарда или инсульта) и 4—5-кратное увеличение нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт, операция коронарного шунтирования или баллонной ангиопластики) у пациентов с нелеченным тяжелым СОАС по сравнению со здоровыми добровольцами [15].

Клинические проявления рефлюксной болезни принято разделять на типичные (пищеводные), характерные для ГЭРБ, и атипичные (внепищеводные), наблюдающиеся при ФЛРБ. Основным пищеводным симптомом служит изжога, которая встречается в среднем у 85% больных. Приблизительно у половины пациентов с ГЭРБ изжога сочетается с отрыжкой, которая может быть кислой, горькой, воздушной, с примесью пищи.

Из внепищеводных проявлений наиболее часто встречаются проявления оториноларингологического и бронхопульмонального синдрома (около 85—90% всех внепищеводных проявлений), реже отмечаются признаки стоматологического и кардиального синдромов [16]. Одними из наиболее характерных симптомов при ФЛРБ являются охриплость, кашель, ощущение комка в горле, желание прочистить горло. По данным американских коллег, кашель, связанный с кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), выявлялся в 40% случаев среди всех пациентов с хроническим непродуктивным кашлем. N. Smyrnis и соавт. при обследовании пациентов с продуктивным кашлем обнаружили, что кислотозависимая патология ЖКТ является причиной кашля с мокротой у 15% пациентов, предъявляющих данную жалобу [17, 18].

Среди оториноларингологических симптомов особое место занимает рефлюкс-ассоциированный ларингит, который, по некоторым данным, встречается у 68% пациентов с ГЭРБ и ФЛРБ. У всех этих больных был выявлен также хронический фарингит, а у 63% — хронический тонзиллит. Узелки голосовых складок, пахидермии межчепаловидного пространства, полипы голосовых складок у 90% обследованных располагались преимущественно в задней части гортани, достоверно чаще развивались гипертрофические формы ларингита [19].

Среди более серьезных проявлений ФЛРБ можно выявить образование гранул в задних отделах голосовых складок. Связь между последним заболеванием и воздействием кислотного рефлюктата была подтверждена экспериментально, когда на голосовые складки собакам наносили желудочный сок, спустя некоторое время в местах воздействия сформировались гранулемы. В группе контроля с использованием слюны голосовые складки остались интактными. Пациенты с гранулемами жалуются на боль, охриплость, чувство жжения, однако иногда даже большие гранулемы протекают бессимптомно. Больные со стенозом гортани предъявляют жалобы на одышку, охриплый голос.

По данным J. Koufman, у 92% пациентов со стенозом гортани выявлялась ФЛРБ, подтвержденная объективными методами исследования. Обсуждается взаимосвязь рака гортани с ФЛРБ. Так, фаринголарингеальный рефлюкс присутствовал как потенциальный кофактор в развитии рака, особенно у некурящих пациентов: у 84% пациентов с онкологическим заболеванием гортани был выявлен данный рефлюкс и только 58% из них были курильщиками [20].

Диагностика

Диагностика ФЛРБ и ГЭРБ начинается со сбора жалоб и анамнеза заболевания. Заподозрить наличие рефлюксной болезни помогает опросник «Индекс симптомов рефлюкса» для пациентов, который был разработан P. Belafsky и J. Koufman в 2001 г. и адаптирован в нашей стране В.Э. Кокориной в 2009 г. Опросником оцениваются жалобы на охриплость, наличие комка в горле, кашель, изжогу и другие проявления рефлюкса, и отражаются в балльной системе. При набранной сумме баллов выше 13 диагноз ФЛРБ болезни расценивается как несомненный [21, 22].

Фиброларингоскопия позволяет предположить наличие рефлюкса при выявлении характерных изменений со стороны гортани. Для оценки выраженности рефлюкса была разработана шкала Reflux finding score (RFS), в которой учитывается выраженность ларингеальных проявлений (в баллах) при эндоскопическом осмотре. Шкала заполняется врачом; при наборе 7 баллов и выше вероятность наличия ФЛРБ составляет более 95% [23].

«Золотым стандартом» диагностики ФЛРБ и ГЭРБ считается суточное внутрипищеводное рН-мониторирование, позволяющее не только зафиксировать рефлюкс, но и определить степень его выраженности, а также выяснить влияние различных провоцирующих моментов на его возникновение и подобрать адекватную терапию. При оценке полученных результатов используют принятые во всем мире нормативные показатели, разработанные T. DeMeester. Данное исследование проводят специальным сверхтонким зондом, датчики располагаются на уровне нижнего пищеводного сфинктера, позволяя фиксировать заброс желудочного содержимого в среднюю треть пищевода, в его верхние отделы и на уровень гортаноглотки, определяя таким образом фаринголарингеальный рефлюкс [24].

Для подтверждения важности нескольких методов диагностики больных с рефлюксной патологией было проведено исследование, в которое вошли 76 пациентов (группа контроля составила 10 человек). Всем больным проводили фиброларингоскопию с оценкой индекса RFS, пищеводную манометрию, 24-часовую рН-метрию пищевода с дополнительным датчиком на уровне глотки, кроме того были

заполнены опросники. Наиболее частыми жалобами были охриплость (87%), кашель (53%), изжога (50%). У пациентов группы контроля значения RFS и число рефлюксов было значительно меньше. Авторы заключили, что ларингоскопию и исследование рН на уровне глотки следует использовать как дополнительные и надежные методы диагностики поврежденной гортани при фаринголарингеальном рефлюксе [25].

Оптимальным объемом обследования пациентов с СОАС является анкетирование, осмотр ЛОР-органов и эндоскопическое исследование верхних дыхательных путей, компьютерная томография околоносовых пазух, полисомнография [26]. Полисомнография, выполняемая в стационарных условиях, является «золотым стандартом» инструментальной диагностики СОАС. При полисомнографическом исследовании на пациента устанавливают порядка 18 датчиков, которые длительно регистрируют различные функции человеческого организма в период ночного сна. Регистрируют следующие параметры: электроэнцефалограмму, электроокулограмму, электромиограмму, движения нижних конечностей, ЭКГ, храп, объем потока воздуха через нос и рот, дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки, положение тела, степень насыщения крови кислородом. В 2008 г. Американская медицинская ассоциация проанализировала накопленные научные данные и приняла решение, что достоверный диагноз СОАС может быть установлен любой из систем, которая регистрирует как минимум три параметра: дыхательный поток, насыщение крови кислородом и пульс. Данным критериям отвечают системы кардиореспираторного мониторинга, применение которых возможно в ЛОР-отделениях вместо сомнологических лабораторий.

Еще одним методом обследования пациентов с СОАС является слипвидеоэндоскопия, которая позволяет идентифицировать анатомические особенности строения верхних дыхательных путей, predisполагающие к их спадению на определенном уровне, и развитию эпизодов апноэ/гипопноэ. Исследование проводят при самостоятельном дыхании пациента в состоянии неглубокого медикаментозного сна, индуцируемого внутривенным введением седативных препаратов (диазепам, пропофол и другие). Когда пациент засыпает и начинает храпеть, верхние дыхательные пути осматривают гибким эндоскопом и выявляют предположительные уровни обструкции [27].

Лечебная тактика

Методы лечения СОАС разнообразны и зависят от сочетания причин и тяжести апноэ. К общепрофилактическим методам относят снижение массы тела, прекращение курения, исключение приема алкоголя и снотворных препаратов.

Хирургическое устранение явных анатомических дефектов на уровне полости носа и ротоглотки является одним из важнейших аспектов лечения СОАС. Вмешательство на мягком небе в действительности необходимо многим больным, но лечение обязательно должно начинаться с устранения препятствий на пути воздушной струи в полости носа и носоглотке. По показаниям пациентам необходимо выполнение септопластики, редукции нижних носовых раковин, эндоскопической полисинусотомии, аденотомии и других вмешательств. Дифференцированный подход при выборе оптимального варианта комбинированного хирургического лечения при различных степенях СОАС позволяет получить хороший клинический результат у 75% прооперированных больных [28, 29].

Применение постоянно повышенного давления в дыхательных путях (СРАР-терапия) в настоящее время представляет собой наиболее распространенный метод лечения больных с тяжелой формой СОАС: его назначают около 80% больных [30]. Аппарат для СРАР-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего через гибкую трубку в маску, плотно надетую на лицо больного, поток воздуха под давлением. Созданы также аппараты, позволяющие устанавливать разные уровни давления на вдохе и выдохе (BiPAP), причем некоторые из них создают оптимальный уровень давления автоматически [14]. СРАР-терапия эффективна у больных с СОАС любой степени тяжести.

Говоря о лечении рефлюксной патологии стоит отметить, что, несмотря на разницу в клинической симптоматике, основные принципы лечения ФЛРБ и ГЭРБ сходны. Главными целями терапии служат подавление агрессивности рефлюксата, уменьшение времени контакта со слизистой оболочкой пищевода и глотки путем снижения длительности и частоты рефлюксов, повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

Изменение стиля жизни является основой эффективного антирефлюксного лечения у большинства пациентов. В первую очередь, необходимо исключить курение и нормализовать массу тела. Кроме того, нужно избегать употребления продуктов, усиливающих заброс желудочного содержимого, ограничить прием алкоголя.

При наличии как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ и ФЛРБ в первую очередь необходимо назначение антисекреторных препаратов. В итоговом международном соглашении по ГЭРБ признается, что ИПП являются оптимальным вариантом лечения ГЭРБ на ранней стадии, поскольку обладают наибольшей эффективностью, которая выражается в наиболее быстром достижении желаемых результатов при наименьшей общей стоимости лечения. Основным курсом лечения как ФЛРБ, так и ГЭРБ составляет 2—3 мес, препараты

назначают 2 раза в день. Курс поддерживающего лечения при ГЭРБ составляет 16—24 нед, в некоторых случаях проводят более длительные курсы терапии [31, 32].

Другой группой препаратов выбора при лечении ГЭРБ и ФЛРБ являются блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Это связано, прежде всего, с их выраженными антисекреторными свойствами, но кроме того, H_2 -гистаминоблокаторы подавляют базальную и стимулированную выработку пепсина, увеличивают продукцию желудочной слизи, повышают синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, увеличивают секрецию бикарбонатов, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке, нормализуют моторную функцию желудка [33].

Наиболее эффективное медикаментозное лечение ГЭРБ и ФЛРБ — это сочетание ИПП, прокинетиков, алгинатов и/или антацидов [34]. При неэффективности консервативного лечения в ряде случаев применяют хирургическую тактику.

О взаимосвязи СОАС и рефлюксной патологии

Вероятная связь между СОАС, ФЛРБ и ГЭРБ может быть обусловлена несколькими факторами:

— во-первых, частое воздействие веществ повышенной кислотности на слизистую оболочку глотки при ФЛРБ вызывает и поддерживает хронический воспалительный процесс, приводя к гипертрофии мягкого неба и боковых отделов глотки. При этом происходит сужение просвета дыхательных путей, что вызывает остановку дыхания во время сна [32, 35, 36];

— во-вторых, эпизоды обструкции верхних отделов дыхательных путей при СОАС сопровождаются повышением внутрибрюшного давления, что может вызывать патологические забросы желудочного содержимого в пищевод и гортань, вызывая ФЛРБ [37];

— в-третьих, в ряде случаев при попадании кислого желудочного содержимого в гортань развивается рефлекторный ларингоспазм и, как следствие, апноэ. Известно, что развитие ларингоспазма после длительного эпизода апноэ может привести к потере сознания [38].

Исследований, посвященных сочетанию и возможной взаимосвязи ГЭРБ, ФЛРБ и СОАС не так много в мировой литературе, а в российских публикациях они вообще отсутствуют. Ниже приведены некоторые из известных публикаций, из анализа которых становится понятно, что неотвеченные вопросы в этой сфере остаются.

Австралийские ученые A. Ing и соавт. обследовали 63 пациентов с подтвержденным диагнозом СОАС. Этим больным одновременно с мониторингом сна проводили суточную рН-метрию на предмет выявления ГЭРБ. Несмотря на то, что в контрольной группе (41 пациент без СОАС) кислот-

ный рефлюкс у пациентов также встречался (в среднем около 20 эпизодов за ночь), его выраженность в основной группе была статистически достоверно больше (более 110 за ночь). Кроме того у больных основной группы в течение большего времени сна была повышена кислотность в пищеводе, а длительность эпизодов рефлюкса была выше. Около половины этих эпизодов не были связаны по времени с остановками дыхания, однако в остальных 53% случаев они происходили в непосредственной близости или одновременно с эпизодами апноэ.

Впоследствии 14 больным с СОАС и ГЭРБ проводили СРАР-терапию, в результате которой клинические проявления СОАС значительно уменьшились. Однако и в группе контроля (8 человек только с ГЭРБ) значительно уменьшились проявления ГЭРБ. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что эффект СРАР-терапии на рефлюкс был связан не только с устранением апноэ, а заключался в нормализации и уменьшении внутрибрюшного давления. Помимо этого, 12 пациентам с СОАС и ГЭРБ был назначен курс лечения антагонистами H_2 -рецепторов гистамина или плацебо на один месяц. В результате, несмотря на достоверное уменьшение числа эпизодов рефлюкса на фоне приема препарата, выраженность СОАС не изменилась ни в одной группе [39].

Л. Хяо и соавт. обследовали 37 пациентов с СОАС на предмет наличия рефлюкса, проводя одномоментную полисомнографию и суточную импедансную рН-метрию. По их данным, у больных СОАС частота и длительность кислотных рефлюксов была выше, чем в группе контроля (которую составили 16 здоровых добровольцев), однако частота щелочных рефлюксов была одинаковой в обеих группах [40].

Группа турецких ученых также проводила обследование больных с СОАС на предмет фаринголарингеального рефлюкса. Обследовав 44 пациента, они выявили рефлюксную патологию у 20 из них. После этого 10 пациентам с выявленной ФЛРБ был проведен только 3-месячный курс противорефлюксной терапии, остальным — только курс СРАР-терапии также в течение 3 мес. В результате, по данным полисомнографии, курс антирефлюксной терапии никак не повлиял на выраженность СОАС, хотя дневная сонливость у пациентов субъективно уменьшилась. В то же время и СРАР-терапия не повлияла на частоту развития рефлюкса, хотя выраженность характерных жалоб по опроснику RFS у больных уменьшилась [41].

В еще одном проспективном исследовании 77 пациентам с СОАС проводили полисомнографию, 24-часовую рН-метрию, оценку дневной сонливости (Epworth Sleepiness Scale), а кроме того, были заполнены опросники качества жизни. У 67% обследованных было выявлено сочетание СОАС и ГЭРБ, и им был назначен курс противорефлюксной

терапии на срок от 2 до 12 мес. Затем повторно проводили анкетирование, суточную рН-метрию и полисомнографию. В результате у пациентов, эффективно пролеченных от ГЭРБ, достоверно снизилась дневная сонливость, улучшилось качество жизни, однако объективно снижение степени тяжести СОАС было достигнуто только у 7% больных [42].

В еще одном исследовании, также проведенном в США, наблюдали 101 больного с СОАС. Анализ заполненных опросников не выявил корреляции между наличием характерных для ГЭРБ жалоб и степенью тяжести СОАС. Качество сна, по результатам анкетирования, было тесно взаимосвязано с тяжестью ГЭРБ. Однако полисомнография выявила большую связь тяжести СОАС с возрастом, курением, приемом алкоголя у мужчин, и с возрастом и массой тела у женщин, нежели с ГЭРБ. Авторы предположили, что СОАС и ГЭРБ могут иметь сходные причинные факторы, но непосредственной связи между этими патологиями нет [43].

В последнем из известных на данный момент исследований, опубликованном в 2010 г. А. Badr-El Din и соавт., обследовали 30 пациентов с СОАС и 20 лиц контрольной группы. Экспертами была установлена более высокая встречаемость ГЭРБ у больных СОАС по сравнению со здоровыми людьми — 40 и 10% соответственно. Также были отмечены достоверно более высокие частота ночных пробуждений и степень ночной гипоксемии при более выраженной ГЭРБ (по индексу DeMeester), однако зависимости между тяжестью СОАС и ГЭРБ выявлено не было. Несмотря на это, авторы рекомендуют учитывать возможность развития обструкции дыхательных путей у пациентов с рефлюксной патологией и, наоборот, иметь в виду вероятность наличия сопутствующей ГЭРБ или ФЛРБ у больных с тяжелыми формами СОАС, рефрактерным к традиционным методам терапии [44].

Заключение

Результаты исследований патогенетической связи между СОАС и рефлюксной патологией желудка и пищевода крайне неоднозначны и подчас дают противоположные результаты. На настоящий момент нет единого мнения о частоте встречаемости сочетания ФЛРБ/ГЭРБ и СОАС. Неизвестно, способны ли они взаимно утяжелять течение друг друга, имеют ли они сходные патогенетические механизмы. В большинстве проведенных в данном направлении исследований наблюдались небольшие группы пациентов, что не дает оснований делать окончательные выводы.

Мы не встретили работ, посвященных эффективности хирургического метода лечения СОАС в плане его воздействия на сопутствующую рефлюксную патологию ЖКТ, а результаты исследования

эффективности СРАР-терапии и противорефлюксной терапии при данной сочетанной патологии также часто противоречат друг другу. Все это делает

дальнейшие научные труды на стыке нескольких смежных медицинских специальностей необходимыми и актуальными.

ЛИТЕРАТУРА

- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:32-35.
- Ruelbach TR, Belafsky PC, Blalock PD et al Occult laryngeal pathology in a community-based cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:448-450.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *J Am Med Assoc.* 2004;291(16):2013-2016.
- Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev.* 2000;4:411-433.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep.* 1991;14(6):486-495.
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465-484.
- Бузунов Р.В., Ерошина В.А., Легейда И.В. *Храп и синдром обструктивного апноэ сна, учебное пособие для врачей.* М.; 2007.
- Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Лазарь Е.А., Пинчук А.Ф. *Клиническая характеристика синдрома обструктивного апноэ сна как фактора риска ишемической болезни сердца.* 2012.
- Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(12):934-938.
- Ford Ch N. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA.* 2005;294(12):1534-1540.
- Johnston N, Knight J, Dettmar PW et al. *Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease.* The Laryngoscope Lippincott Williams & Wilkins, Inc. The American Laryngological, Rhinological and Otolaryngological Society, Inc.; 2004.
- Samuels TL, Handler E, Syring ML et al. Mucin gene expression in human laryngeal epithelia: effect of laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(9):688-695.
- Altman KW et al. Western blot confirmation of the H⁺/K⁺-ATPase proton pump in the human larynx and submandibular gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(5):783-788.
- Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. *Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей, практическое руководство пособие для врачей.* М.; 2012.
- Marin J, Carrizo S, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-1053.
- Маев И.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2005;5:55-56.
- Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med.* 1996;156(9):997.
- Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest.* 1995;108(4):991-997.
- Лунев А.В., Юрченко И.Н. Хронический ларингит и заболевания гортаноглотки при ГЭРБ. Материалы 10-го съезда НОГР. «Рос. науч. шк. Технологии качества», III совместной шк. для врачей АГА и НОГР. 2010.
- Koufman. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman KA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16:274-277.
- Кокорина В.Э. *Диагностика и лечение заболеваний ЛОР-органов, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью:* Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Хабаровск; 2010.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313-1317.
- Campos GM, Peters JH, DeMeester TR et al. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg.* 1999;134(8):882-887.
- Oelschlager BK, Eubanks TR, Maronian N et al. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg.* 2002;6(2):189-194.
- Амутов И.А. *Комплексный подход к лечению бронхитов и синдрома обструктивного апноэ во сне:* Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
- Fishman G, Zemel M, DeRowe A. Fiber-optic sleep endoscopy in children with persistent obstructive sleep apnea: Inter-observer correlation and comparison with awake endoscopy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2013;6539:4.
- Лопатин А.С. Хирургическое лечение храпа и синдрома обструктивного апноэ сна. *Российская ринология.* 1998;1:28-32.
- Шелудченко Т.П. *Хирургическое лечение синдрома обструктивного апноэ сна и объективная оценка его результатов:* Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
- Бабак С.Л. *Клинические аспекты терапии больных с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна с помощью неинвазивной вентиляции легких постоянным положительным давлением в дыхательных путях:* Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management the Genval Workshop Report. *Gut.* 1999;44:SI-16.
- Sataloff RT, Csatell DO, Katz PO. *Reflux laryngitis and related disorders.* 3rd ed. San Diego: Plural Publishing; 2006.
- Охлобыстин А.В. Применение блокаторов H₂-рецепторов гистамина в гастроэнтерологии. *РМЖ. Болезни органов пищеварения.* 2002;4:1.
- Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей.* М.; 2010.
- Епанчинцева Е.А. *Фактор высоко гастроэзофагеального рефлюкса в развитии различных форм хронического фарингита:* Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
- Шиленкова В.В. *Острый и рецидивирующие синуситы у детей (диагностика и лечение):* Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
- Foresman BH. Sleep and breathing disorders: the genesis of obstructive sleep apnea. *The Journal of the American Osteopathic Association.* 2000;100(8).
- Roland MM, Baran AS, Richert AC. Sleep-related laryngospasm caused by gastroesophageal reflux. *Sleep Med.* 2008;9(4):451-453.
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *American Journal of Medicine.* 2000;108(Suppl 4a):120S-125S.
- Xiao L, Liu FQ, Li J, Lv JT. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012;24(6):e258-e265.
- Eryilmaz A et al. Management of patients with coexisting obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 06/2012. doi:10.1007/s00405-012-2062-z/.
- Friedman M et al. Schalch, impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2007;116(11):805-811.
- Morse CA et al. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(9):761-768.
- Badr-El Din A et al. Gastro-esophageal reflux in obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest.* 2010;59(3):244-252.

doi: 10.17116/dokgastro2014348-14

Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения

Д.м.н. М.А. ЛИВЗАН, асп. Т.С. КРОЛЕВЕЦ*, асс. И.В. ЛАПТЕВА, асп. Н.А. ЧЕРКАШЕНКО

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with abdominal obesity

M.A. LIVZAN, T.S. KOROLEVETS, I.V. LAPTEVA, N.A. CHERKASHCHENKO

Department of Therapy with the course of occupational diseases, budgetary educational institution of higher professional education «Omsk State Medical University», Russian Ministry of Health, Omsk, Russia

На фоне устойчивой тенденции к нарастанию распространенности среди населения избыточной массы тела и висцерального ожирения, в России и в мире последние годы отмечается рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая занимает одно из первых мест среди причин повреждения печени и ее пересадки вследствие формирования цирротических изменений. В современном мире активно обсуждаются патогенетические аспекты возникновения НАЖБП, факторы ее прогрессирования, в том числе и влияние гормонов жировой ткани (лептин). В статье представлены основные направления в понимании патогенеза НАЖБП, а также современные возможности по неинвазивной диагностике данного заболевания. Рассмотрены терапевтические направления в лечении стеатоза и стеатогепатита.

Ключевые слова: абдоминальный тип ожирения, неалкогольная жировая болезнь печени, лептин, лептинорезистентность.

The ever increasing prevalence of overweight subjects and patients presenting with visceral obesity among the general population in Russia and all over the world documented during the recent years is accompanied by the enhanced frequency of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) that is ranked as one of the first causes underlying hepatic pathology and necessitating liver transplantation due to the marked cirrhotic changes. The pathogenetic aspects of NAFLD development and the factors responsible for its progression including the influence of fatty tissue hormones (leptin) are extensively discussed in the current literature. This article is focused on the main facts that promote the understanding of NAFLD pathogenesis with special reference to the modern tools for minimally invasive diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease. The currently available therapeutic modalities for the treatment of steatosis and steatohepatitis are discussed.

Keywords: abdominal obesity, non-alcoholic fatty liver disease and obesity, leptin, leptin resistance.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое метаболическое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с инсулинорезистентностью, имеющее сходную с алкогольным гистологическую картину, но которое развивается у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (более 40 г чистого этанола для мужчин и 20 г — для женщин в сутки). На сегодняшний день НАЖБП занимает первое место среди причин заболеваний печени и становится все более распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире [1]. Современное понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, различающихся по клиническим и гистологическим изменениям: стеатоз и стеатогепатит, фиброз и цирроз. Стеатоз печени, как правило, протекает доброкачественно и не коррелирует с повышенным уровнем смертности, тогда как прогрес-

сирование этого заболевания и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) увеличивают риск формирования цирроза печени и печеночной недостаточности [2]. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60–80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ [3].

У больных с НАЖБП установлена более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем у пациентов без НАЖБП вне зависимости от тучности и традиционных факторов риска ССЗ. Так, смертность от ССЗ в сравнении со смертностью от заболеваний печени в популяции составляет 7,5 и 0,2% соответственно. А у лиц со стеатозом и НАСГ эти показатели возрастают в 4 и более раз, при этом уровень смертности от ССЗ в группе НАСГ преобладает над смертностью от заболеваний печени и составляет 36% против 6,8%, соответственно [1].

Признанными факторами риска НАЖБП являются ожирение и избыточная масса тела [4]. При этом распространенность стеатоза печени у лиц с морбидным ожирением, получивших бариатрическую помощь, возрастает до 90%. Очень высока распространенность НАЖБП у лиц с сахарным диабетом 2-го типа (СД₂) и составляет около 69%. У половины пациентов с изменениями в печеночной ткани по типу жировой дистрофии регистрируется гиперлипидемия (преимущественно за счет триглицеридемии). Возраст, пол и этническая принадлежность также достоверно связаны с НАЖБП. Установлено, что риск прогрессирования НАЖБП в фиброз и цирроз увеличивается с возрастом, а общая распространенность заболевания выше у лиц мужского пола, принадлежащих к афроамериканской этнической группе [5]. По данным российского эпидемиологического исследования-наблюдения DIREG L 01903 распространенность НАЖБП среди взрослого населения Российской Федерации составила 27%, в том числе 80,3% случаев приходилось на стеатоз печени, 16,8% — на неалкогольный стеатогепатит и 2,9% — на цирроз печени. А основными факторами риска, выявленными в популяции больных с НАЖБП, были артериальная гипертензия (АГ) (69,9%), абдоминальное ожирение (56,2%), гиперхолестеринемия (68,8%) [6]. Несомненно, среди вышеперечисленных и множества других факторов (прием некоторых лекарственных препаратов; быстрая потеря массы тела; длительное парентеральное питание; липодистрофии; болезни Вильсона—Коновалова, гемохроматоз, гепатит С и др.), главная роль в развитии НАЖБП принадлежит инсулинорезистентности [7]. Множество исследований свидетельствуют о взаимосвязи НАЖБП с инсулинорезистентностью печени, жировой и мышечной ткани, а при наличии НАЖБП инсулинорезистентность выявляется в 70—100% случаев [8, 9]. К факторам прогрессирования заболевания на сегодняшний день относят возраст старше 45 лет, ожирение (индекс массы тела более 30), СД₂, АГ, гипертриглицеридемию, отношение АЛТ к АСТ более 1 и инфицирование HCV.

НАЖБП ассоциирована с рядом хронических неинфекционных заболеваний, рассматриваемых в рамках метаболического синдрома (МС), распространенность которых в настоящее время приобрела масштабы эпидемии. На сегодняшний день около 1,46 млрд взрослых (старше 15 лет) по всему миру имеют избыточную массу тела или страдают ожирением (2004 г.) [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предполагает, что в 2015 г. примерно 2,3 млрд взрослых людей будут иметь повышенную массу тела и у более чем 700 млн будет наблюдаться ожирение [10]. В России распространенность ожирения и избыточной массы тела приближается к мировым показателям и составляет среди мужского на-

селения 7 и 47% соответственно, женского — 18 и 32% соответственно.

В то же время до 25% больных с НАЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные и инструментальные доказательства изменения в печени по типу жирового гепатоза [11]. В одном из исследований сообщалось, что среди пациентов НАЖБП, не страдающих СД, 22% были худыми, 64% — не соответствовали минимальным критериям МС, у 12% не было выявлено ни одного критерия МС. Корейские ученые Y. Chang и соавт. [12] показали, что стеатоз печени развивается у больных при повышении массы тела, не сопровождающемся повышением индекса массы тела (ИМТ). Стеатоз, по мнению исследователей, формируется при самом процессе увеличения веса, независимо от того, превысит ли ИМТ нормальные значения.

Несомненно, ИМТ является простым, легко воспроизводимым, надежным скрининговым критерием для оценки нормального, избыточного веса тела и ожирения. В то же время, исследования последних лет показывают, что ИМТ не является достаточным критерием для прогнозирования развития и течения всех заболеваний, ассоциированных с ожирением и избытком массы тела. Это нашло отражение на 23-м ежегодном научном конгрессе в 2014 г., где Американская ассоциация эндокринологов рассмотрела новый алгоритм диагностики ожирения, который включает в себя два компонента: а) оценку ИМТ с коррекцией на этнические особенности для выявления лиц с повышенным количеством жировой ткани и б) наличие и тяжесть осложнений, связанных с ожирением. Предлагается даже рассмотреть возможность изменения самого термина «ожирение» (например — хроническое заболевание жировой ткани — «adiposity-based chronic disease» (ABCD)). Таким образом, сегодня отмечается переход от оценки ожирения на основе ИМТ («ИМТ-ориентированный подход») к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний («подход, ориентированный на осложнения»). К этим заболеваниям в том числе была отнесена НАЖБП, а к ее осложненным формам — жировой гепатоз в сочетании с фиброзом и/или положительными воспалительными тестами [13].

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о связи НАЖБП, МС и висцерального ожирения. Патологическое ожирение в 95—100% случаев сочетается с развитием гепатоза и в 20—47% — НАСГ [14]. Известно, что не только инсулинорезистентность и ожирение играют роль в развитии НАЖБП, но и нарушение или гиперсекреция висцеральной жировой тканью адипоцитокинов [15]. Известно, что висцеральная жировая ткань, участвующая в формировании абдоминального типа ожирения, в отличие от жировой ткани другой локализации, бо-

гаче иннервирована, васкуляризирована и непосредственно сообщается с портальной системой. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина, способствуют развитию гиперлипидемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [16].

Одним из таких является лептин — гормон, участвующий в регуляции энергетического обмена и массы тела, способствуя ее снижению. Лептин обладает антистеатогенным действием на печеночную ткань [17, 18]. Были изучены механизмы участия лептина в избыточном отложении липидов в печеночной ткани и запуске фиброгенеза [19]. Лептин усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода, то есть участвует в запуске «второго толчка» (оксидативного стресса) в патогенезе НАЖБП [20, 21]. Он может рассматриваться в качестве предиктора развития стеатоза, воспалительных изменений в печеночной ткани, фиброза при НАЖБП, но результаты проведенных исследований противоречивы [22]. Установлено, что у лиц с абдоминальным ожирением уровень лептина выше, чем у лиц без признаков ожирения, а у части из них уровень лептина не превышает нормальный, то есть у пациентов с избыточной массой тела и ожирением наблюдается феномен гиперлептинемии и лептинорезистентности [23, 24].

В настоящее время нами на кафедре факультетской терапии ОмГМУ проводится открытое когортное исследование методом поперечного среза [25]. Уже обследованы 77 пациентов с НАЖБП, страдающих ожирением или имеющих избыточную массу тела. По результатам измерения объема талии (ОТ) исследуемая группа пациентов была разделена на основную группу, куда входили лица с абдоминальным типом ожирения, и группу сравнения — лица, имеющие нормальные показатели ОТ. По предварительным подсчетам имеются тенденции к более высокому уровню лептина и более низкому уровню рецепторов к лептину в основной группе (медиана уровня лептина 31,18 (13,42—45,62), медиана уровня рецепторов к нему 18,25 (14,69—24,26), тогда как в группе сравнения наблюдается диаметрально противоположная картина (медиана уровня лептина 14,54 (6,48—24,34), медиана уровня рецепторов к нему 27,31 (20,75—35,26). Соотношение лептин/рецепторы к лептину в основной группе составило 1,59 (0,48—3,12) против 0,46 (0,26—1,05). При проведении корреляционного анализа между показателями лептина и его растворимого рецептора в группах с НАЖБП и разными типами ожирения были обнаружены достоверно значимые отрицательные связи умеренной силы в группе пациентов с НАЖБП

и ожирением в целом, а также в группе с НАЖБП и абдоминальным типом ожирения ($r_s = -0,473$; $p < 0,0008$ и $r_s = -0,441$; $p < 0,003$ соответственно), тогда как в группе с нормальным типом подобных взаимосвязей обнаружено не было. Таким образом, увеличение продукции адипоцитами лептина на фоне уменьшения количества растворимого рецептора к нему, то есть формирование феномена лептинорезистентности имеет место у пациентов с НАЖБП и абдоминальным типом ожирения в отличие от нормального распределения жировой ткани. Отсутствие достоверно значимых различий связано с недостаточным количеством наблюдений.

Чтобы заподозрить у пациента НАЖБП при первичном осмотре мы можем опираться на знание, что факторами формирования стеатоза печени являются возраст старше 45—50 лет, женский пол, ожирение или избыточная масса тела, а также другие проявления метаболического синдрома (АГ, СД2, гиперлипидемия и гипертриглицеридемия и др.). Важным моментом в диагностике НАЖБП является тщательный сбор анамнеза для исключения алкогольного фактора поражения печени. В целом можно говорить о НАЖБП в тех случаях, когда пациенты женщины употребляют менее 10 г, а мужчины — 20 г алкоголя в сутки. Необходимо также оценить образ жизни, пищевые привычки, уровень физических нагрузок пациента, наличие метаболических нарушений и заболеваний печени у ближайших родственников, так как известно, что такие факторы, как наличие вирусного поражения печени (особенно генотипа 3 вирусного гепатита С), периоды длительного голодания, парентерального питания, быстрого снижения массы тела (более 10% от имеющийся за год), болезнь Вильсона—Коновалова, гемохроматоз, врожденные нарушения обмена веществ, синдром Рейе, HELLP-синдром — могут приводить к изменениям в паренхиме печени по типу жирового гепатоза (так называемый «вторичный стеатоз»).

Нельзя не упомянуть о влиянии лекарственных веществ на формирование стеатоза печени. Лекарства могут вызвать мелкокапельное или крупнокапельное ожирение гепатоцитов. К лекарственным средствам, способным вызвать подобные изменения, относят ацетилсалициловую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты, вальпроевую кислоту, тетрациклин, противовирусные аналоги нуклеозидов и противовирусные препараты, используемые при лечении ВИЧ-инфекции, глюкокортикоидные гормоны и метотрексат. В свою очередь, лекарственный стеатогепатит может быть ассоциирован с применением пергекселина малеата, амиодарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция (нифедипин, дилтиазем), противовоспалительных препаратов (делагил, плаквенил) [26]. Прием вышеперечисленных препаратов следует исключать у пациентов с НАЖБП.

Дополняются наши знания и о генетических механизмах НАЖБП. Как стало известно, в патогенезе стеатоза важную роль играет микроРНК-10b (miRNA-10b), которая регулирует дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов, глюкозоопосредованную секрецию инсулина [27]. Следует также упомянуть о полиморфизме генов *ENPP1/PC-1 Lys-121GLN* и *IRS-1 Gly972Arg*, который выявляется у 28,7 и 18,1% пациентов соответственно и ассоциируется с ожирением, дислипидемией, риском СД, так как имеющиеся полиморфизмы играют роль в активации субстрата рецептора инсулина-1, то есть играют ключевую роль в формировании инсулинорезистентности [28]. Кроме перечисленных выше генов, в патогенезе НАЖБП также имеет значение полиморфизм гена *PNPLA3*. Данный ген кодирует синтез белка адипонутрина. Известно, что уровень мРНК *PNPLA3* увеличивается в адипоцитах и гепатоцитах у больных ожирением. Увеличение активности продукта *PNPLA3* не коррелирует с инсулинорезистентностью, и можно предположить, что действие адипонутрина приводит к увеличению концентрации триглицеридов в печеночной ткани [29]. Как известно, определенную роль в патогенезе НАЖБП отводят оксидативному стрессу, поэтому недостаточность синтеза ферментов антиоксидантной защиты также может приводить к стеатозу. У пациентов с НАЖБП описан полиморфизм гена *GCLC* — 129 С/Т, кодирующий каталитическую субъединицу глутаматцистеинлигазы, участвующей в синтезе глутатиона. В том же исследовании у пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией, изучался полиморфизм *MTP-493 G/T* гена, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в аполипопротеины очень низкой плотности. Неполноценность этого белка приводит к нарушению удаления избытка липидов из клеток печени и гепатостеатозу [30]. Генетическая предрасположенность к НАЖБП может быть также обусловлена дефектами β -окисления жирных кислот, нарушением захвата карнитина гепатоцитом, «челночного механизма» переноса жирных кислот в митохондрии (протекающего с участием ряда ферментов и карнитина), дисфункцией какого-либо звена мультиферментного комплекса β -окисления [31]. Данные аспекты патогенеза НАЖБП сейчас активно изучаются.

НАЖБП характеризуется бессимптомным течением. Пациенты с жировой дистрофией не предъявляют жалоб или их жалобы неспецифичны: слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правой подреберной области. По мере прогрессирования заболевания, как правило, на стадии цирроза печени, появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, «печеночные» знаки, умеренная желтуха, повышенная кровоточивость. При физикальном обследовании у 50—75% больных НАЖБП обнаруживают гепатомегалию.

У пациентов с НАЖБП может быть выявлено повышение лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтранспептидаза — ГГТ, щелочная фосфатаза), однако они не определяют стадию и активность процесса. Повышенный уровень сывороточных трансаминаз выявляется у 20—21% пациентов с НАЖБП, однако нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некротически-воспалительных изменений и фиброза печени [32]. По данным исследований, при НАСГ уровень АЛТ чаще выше уровня АСТ, а пониженный уровень АЛТ в сочетании с выраженным ожирением может свидетельствовать о наличии тяжелого фиброза и цирроза печени [33]. При развитии цирроза у больных НАЖБП могут выявляться: гипоальбуминемия, тромбоцитопения и увеличение времени свертывания крови. В ряде случаев, у пациентов с НАЖБП обнаруживаются нарушения метаболизма железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки), не связанные с наличием наследственного гемохроматоза. При НАЖБП также можно выявить различные составляющие метаболического синдрома: повышение уровня триглицеридов, снижение ХС ЛПВП в крови, различные нарушения углеводного обмена.

К визуальным методам диагностики НАЖБП относят: ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию печени. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования составляет 60—94% и 88—95%, соответственно, и снижается по мере увеличения ИМТ и степени стеатоза до 49 и 75%. Компьютерная томография печени позволяет лишь косвенно оценить стадию НАЖБП. Количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации печени позволяет магнитно-резонансная томография с контрастированием. Очаги снижения интенсивности могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени.

Эластография (фиброскан) — неинвазивный метод диагностики НАЖБП, определяющий плотность (фиброз) печени с помощью упругих волн. Следует помнить, что информативность данного метода снижается при ИМТ более 30, т.е. при ожирении, а также он не позволяет диагностировать стеатоз и стеатогепатит.

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается пункционная биопсия печени. По рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов биопсия печени должна рассматриваться у пациентов с НАЖБП и с высоким риском стеатогепатита и фиброза, а также с подозрением на НАЖБП для исключения другой этиологии стеатоза и когда наличие других хронических заболеваний печени не

может быть исключено без биопсии. Пациентам с бессимптомным течением стеатоза, диагностированным по методам визуализации, имеющих нормальные биохимическими показатели печени, биопсия печени не показана [5].

Морфологическое исследование позволяет определить степень активности НАСГ и стадию фиброза печени. Существует множество клиничко-морфологических классификаций НАЖБП. Классификация E. Brunt (2002) позволяет верифицировать НАЖБП наиболее точно и проводить дифференциальный диагноз НАСГ с другими диффузными поражениями печени, в том числе с тяжелым алкогольным стеатогепатитом [34]. Существует также классификация E. Brunt (1999, 2001), позволяющая оценить степень стеатоза, активность воспаления и стадию фиброза печени на основании выраженности тех или иных морфологических признаков, что имеет большое значение для постановки диагноза практикующим врачом [35]. В 2005 г. D. Kleiner [36] была разработана и предложена шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), представляющая комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяющая такие критерии, как стеатоз (0—3), лобулярное воспаление (0—2) и баллонную дистрофию гепатоцитов (0—2). Сумма баллов менее 3 позволяет исключить НАСГ, а более 5 свидетельствует о наличии у пациента стеатогепатита. Однако наиболее распространенными в клинической практике, используемые для оценки фиброза при различных диффузных заболеваниях печени, являются три основные и стандартизированные системы градации фиброза печени: METAVIR, индекс гистологической активности (ИГА) согласно Knodell и модифицированный индекс гистологической активности по Ицхаку (Ishak).

В связи с инвазивностью, с достаточно большой погрешностью гистологического исследования, связанной с «ошибками попадания» иглы при пункционной биопсии печени, различием в интерпретации результатов, для ранней диагностики патологических процессов в настоящее время уделяют большое внимание неинвазивным методам диагностики фиброза. К ним относят в том числе биопрогностические лабораторные тесты с использованием маркеров фиброза печени.

Биомаркеры фиброза условно разделяются на прямые и непрямые. Прямые биомаркеры фиброза — это фрагменты клеточного матрикса печени, образованные стеллатными клетками, и молекулы, участвующие в регуляции прогрессии и регрессии фиброза. Это: гиалуриновая кислота (ГК), коллагены IV и VI, аминотерминальный фрагмент проколлагена III (P3NP), матриксные металлопротеиназы и TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1. Непрямые маркеры фиброза — это молекулы, высвобождаемые в кровь из-за воспалительного процесса,

идушего в печени, в частности, аминотрансферазы (АЛТ и АСТ), молекулы, синтезируемые, регулируемые или секретируемые печенью, например, аполипопротеин А1, альфа-2-макроглобулин (А2М), ферритин, гаптоглобин, факторы свертывания, холестерин и билирубин, а также маркеры патологий, которые возникают при повреждении функции печени, например инсулинорезистентность.

Для клинической практики предложены разные расчетные прогностические индексы для оценки тяжести фиброза печени по непрямым маркерам: APRI, ELF, NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, FibroFast, FibroIndex, FibroMeter, FPI, Forns, GUCI, Hepascore, HALT-C, MDA, PGA, PGAA. Активно обсуждается чувствительность и специфичность каждого из них для оценки, диагностики прогрессирования и прогнозирования фиброза печени.

Система неинвазивной диагностики состояния печени Фибротест, ФиброМакс и СтеатоСкрин («BioPredictive», Франция) в 2007 г. официально признана в качестве альтернативы пункционной биопсии печени. Отображает стадии фиброза (F0-F4) и степень некрвоспалительного процесса по международной системе METAVIR, а также позволяет получить точную количественную и качественную оценку фиброза, стеатоза и некрвоспалительных изменений в печени на всех стадиях независимо от локализации. Американской ассоциацией гастроэнтерологов, ассоциацией по изучению заболеваний печени в прогнозировании фиброза печени при НАЖБП рекомендовано использование таких расчетных панелей, как NAFLD Fibrosis Score и Enhanced Liver Fibrosis (ELF). NFS (NAFLD fibrosis Score) включает анализ шести показателей (возраст, ИМТ, уровень триглицеридов, тромбоцитов, альбумина, отношение АСТ к АЛТ). Данная шкала обладает 90% чувствительностью и 60% специфичностью для исключения фиброза печени и 67% чувствительностью и 97% специфичностью для его обнаружения. ELF (Enhanced liver fibrosis — повышенный фиброз печени) включает такие показатели, как ГК, P3NP, TIMP-1, возраст. Разработанный алгоритм позволяет диагностировать фиброз с чувствительностью 90% и исключать фиброз с отрицательным предиктивным значением 92% [5].

Задачами лечения пациентов с НАЖБП служат: предотвращение прогрессирования болезни до стадии цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности, уменьшение выраженности инсулинорезистентности, снижение активности сывороточных трансаминаз, уменьшение выраженности стеатоза, повышение качества жизни. В связи с этим, основными направлениями в лечении являются изменение образа жизни, включающее правильное питание и увеличение физической активности, уменьшение массы тела, в том числе с применением лекарственных средств (орлистат), применение

средств, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину (бигуаниды (метформин)).

Во всех современных руководствах подчеркивается, что модификация образа жизни (снижение массы тела и увеличение физической активности) является основным способом коррекции метаболических факторов риска (модификация образа жизни — терапия первой линии). Потеря массы тела 3—5% от исходной представляется необходимой для улучшения стеатоза, большая потеря массы тела (до 10%) может быть необходима для уменьшения проявлений НАСГ. Однако следует помнить, что резкое снижение массы тела может способствовать прогрессированию НАЖБП и развитию фиброза.

Уменьшение массы тела должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день. Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность. Известно, что аэробные упражнения снижают содержание жира в печени вне зависимости от потери массы тела, однако их способность улучшить другие аспекты гистологии печени остается неизвестной.

Применение бариатрической хирургии у пациентов с НАЖБП с целью снижения массы тела активно обсуждается. Отсутствуют рандомизированные клинические исследования, что не позволяет оценить преимущества и недостатки хирургии ожирения для пациентов с НАСГ. Безопасность и эффективность бариатрической хирургии для лиц, страдающих ожирением с циррозом печени, не установлены. Небольшое, но статистически значимое увеличение среднего балла фиброза было отмечено в течение 5 лет после бариатрической хирургии [37].

Для коррекции дислипидемии назначаются общепризнанные гиполлипидемические препараты — статины и фибраты. Но они не могут быть использованы и пока не рекомендуются для специфического лечения неалкогольного стеатогепатита.

Учитывая, что оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза НАЖБП, в лечении анализируется влияние витамина Е (токоферол). Согласно Американским рекомендациям по НАЖБП

витамин Е, назначенный в суточной дозе 800 единиц, улучшает гистологию печени у больных без диабета при гистологически верифицированном неалкогольном стеатогепатите. При этом подчеркивается, что высокие дозы витамина Е могут увеличивать смертность от всех причин. К препаратам этой группы также относится Берлитион (α -липоевая кислота) — коэнзим в ферментном комплексе пируватдегидрогеназы, участвует в окислительном декарбоксилровании пировиноградной кислоты и α -кето-кислот. Препарат инактивирует свободные радикалы и обладает защитным действием в отношении перекисного окисления липидов в митохондриях и микросомах. По данным исследований, применение α -липоевой кислоты в комплексном лечении больных с НАЖБП способствовало улучшению липидного и углеводного обмена, снижению уровня АЛТ.

Большой части пациентов показана терапия, сочетающая в себе стабилизацию мембран гепатоцитов, антиоксидантную защиту, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную и антифибротическую активность, а также направленная на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей. С этой целью патогенетически обосновано применение в комплексной терапии НАЖБП эссенциальных фосфолипидов, урсодезоксихолевой кислоты, а также адаметионина, силимарина.

Заключение

Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени является довольно распространенной патологией, особенно среди страдающих абдоминальным типом ожирения, и требует проведения дальнейших исследований механизмов патогенеза и поиска неинвазивных методов оценки НАЖБП и ее осложненных форм (стеатогепатит, фиброз, цирроз). Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированной с ней полиморбидности позволит нам адекватно оценить ее прогноз, выбрать необходимую цель и расставить приоритеты как фармакологического, так и нелекарственного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. June 2012. <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>.
2. Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30:1356-1362.
3. Clark JM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:955-956.
4. Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. Ожирение и болезни органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;10:49-50.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023.
6. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *РЖТК*. 2014;24(4):32-38.
7. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005;48:634-642.

8. Huang MA, Greenson JK, Chao CC. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1072-1081.
9. Stefan N, Kantartzis K, Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocrine Reviews.* 2008;29(7):939-960.
10. Obesity. World Gastroenterology Organization Global Guideline. 2009. <http://www.worldgastroenterology.org/obesity.html>.
11. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Consilium medicum.* 2006;4(1).
12. Chang Y, Ryu S, Sung E et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men. *Gut.* 2009;58:1419-1425.
13. Самородская И.В. Новая парадигма ожирения. *Лечащий врач.* 2014;12:10-15.
14. Yu AS, Keeffe EB. *Rev Gastroenterol Dis.* 2002;2(1):11-19.
15. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени. *Лечение и профилактика.* 2012;1:99-108.
16. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Сахарный диабет.* 2010;1:55-64.
17. Kahn BB, Alquier T, Carling D et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005;1:15-25.
18. Cohen P, Miyazaki M, Socci ND et al. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science.* 2002;297:240-243.
19. Neeraj K, Saxena, Frank A. Anania Adipocytokines and hepatic fibrosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2015;26(3):153-161.
20. Chatterjee SI, Ganini D, Tokar EJ et al. Leptin is key to peroxynitrite-mediated oxidative stress and Kupffer cell activation in experimental non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2013;58:778-784.
21. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А. и др. Лептин и метаболический синдром. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2010;96(10):945-965.
22. Stergios A, Polyzos, Jannis Kountouras, Christos Zavos, Georgia Deretzi. The Potential Adverse Role of Leptin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. A Hypothesis Based on Critical Review of the Literature. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(1):50-54.
23. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и соавт. Уровень лептина и Q223R полиморфизм гена рецептора лептина у пациентов с абдоминальным ожирением. *Проблемы женского здоровья.* 2010;5(2):28-34.
24. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;8(108):27-33.
25. Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах, в практике клинического патолога. *Сибирский консилиум.* 2002;26(2):18.
26. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. *Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей.* М.: ООО «Форте принт»; 2012.
27. Lin Z, Guo-cai L, Jifang S et al. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2010;25:156-163.
28. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59:267-273.
29. Loos RJF, Savage DB. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2009;52:1000-1002.
30. Oliveira Claudia Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Cavaleiro Ana Mercedes et al. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2010;25:357-361.
31. Hooper AJ, Adams LA, Burnett JR. Genetic Determinants of Hepatic Steatosis in Man. *J Lipid Res.* 2010;52(4):593-617.
32. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L et al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care.* 2004;27(8):2057-2066.
33. Park JW, Jeong G, Kim SJ et al. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: Comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2007;5:23.
34. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37:917-923.
35. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Справочник поликлинического врача.* 2006;4(1):2.
36. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-1321.
37. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientose-Gutierrez T et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;1.

doi: 10.17116/dokgastro2014343-7

Гастроэнтерологические симптомы и качество жизни пациентов в отдаленный период после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни

Ю.В. МАКАРОВА*, Н.В. ЛИТВИНОВА, М.Ф. ОСИПЕНКО, Н.Б. ВОЛОШИНА

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия

The gastroenterological symptoms and the quality of life of the patients during the late postoperative period following cholecystectomy for the treatment of cholelithiasis

YU.V. MAKAROVA, N.V. LITVINOVA, M.F. OSIPENKO, N.B. VOLOSHINA

Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Russia

Цель исследования — оценка динамики гастроэнтерологической симптоматики и качества жизни (КЖ) пациентов до и после холецистэктомии (ХЭ) по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ). **Материал и методы.** Проанкетированы 70 пациентов до и через 9,5±0,6 года после операции. Средний возраст обследованных составил 67,5±13,9 года, из них 94,3% женщин и 5,7% мужчин. Симптомное течение ЖКБ было в 74,2% случаев. Проведено сопоставление показателей КЖ при помощи русифицированного опросника SF-36 до и в отдаленный период после операции. **Результаты.** Частота болевого абдоминального синдрома после операции достоверно снизилась с 85,7 до 67,1% (95% ДИ 0,049—0,322; $p=0,008$), преимущественно уменьшилось число больных с билиарными болями — с 80,0 до 52,9% (95% ДИ 0,417±0,126; $p=0,0001$). После ХЭ чаще выявляли такие симптомы, как изжога с 5,7 до 55,7% (95% ДИ 0,627—0,373; $p=0,0001$), диарея с 2,9 до 32,9% (95% ДИ 0,410—0,190; $p=0,0001$), запоры с 17,1 до 44,3% (95% ДИ 0,423—0,120; $p=0,001$). Через 9 лет после операции значительно снизились показатели КЖ, отражающие физическое здоровье. Достоверно снизились показатели КЖ в шкалах «ролевое эмоциональное функционирование» с 77,8 до 64,7 балла (95% ДИ 1,69—24,45; $p=0,025$), и «психическое здоровье» с 70,8 до 61,2 (95% ДИ 5,66—13,5; $p=0,0001$), отражающих эмоциональное состояние больных. **Вывод.** Через 9 лет после ХЭ достоверно реже выявляют основной симптом — билиарные боли. Чаще беспокоят гастроинтестинальные симптомы (изжога, диарея, запоры по сравнению с исходным состоянием). Достоверно снижаются показатели КЖ по шкалам, отражающим психологическое здоровье.

Ключевые слова: гастроэнтерологические симптомы после холецистэктомии, отдаленные последствия холецистэктомии.

Objective of the study: to assess dynamics of the gastroenterological symptoms and the quality of life of the patients during before and after cholecystectomy (CCE) performed for the treatment of cholelithiasis (CL). **Material and methods.** We undertook the questionnaire study with the participation of 70 patients before and 9.5±0.6 years after surgery. The mean age of the patients including 94.3% women and 5.7% men was 67.5±13.9 years. The symptomatic clinical course of cholelithiasis was documented in 74.2% of the patients. The quality of life (QL) parameters were compared with the use of the Russian version of the SF-36 questionnaire that the patients filled before surgery and during the late postoperative period. **Results.** The frequency of abdominal pain syndrome significantly decreased after surgery from 85.7% to 67.1% (95% CI 0.049—0.322; $p=0.008$). The decrease was especially well apparent among the patients suffering from biliary pain (from 80.0% to 52.9% (85% CI 0.417—0.126; $p=0.0001$)). CCE was accompanied by the elevated frequency of such symptoms as heartburn that occurred in 55.7% of the cases in comparison with 5.7% prior to surgery (95% CI 0.627—0.373; $p=0.0001$), diarrhea (32.9% versus 2.9%, 95% CI 0.410—0.190; $p=0.0001$), and constipation (44.3% versus 17.1%, 95% CI 0.423—0.120; $p=0.001$). The parameters of QL characterizing the physical health status of the patients significantly decreased within 9 years after surgery. The decrease was especially pronounced when QL parameters were estimated based on the «emotional role functioning» scale (from 77.8 to 64.7 scores, 95% CI 1.69—24.45; $p=0.025$) and the «psychic health» scale (from 70.8 to 61.2 scores, 95% CI 5.66—13.5; $p=0.0001$) that reflect the emotional status of the patients. **Conclusion.** The frequency of biliary pains (the leading symptom of cholelithiasis) significantly decreased within 9 years after CCE although the other gastrointestinal symptoms (heartburn, diarrhea, and constipation) occurred more frequently than before surgery. CCE resulted in the impairment of the parameters of the quality of life estimated based on the scales characterizing the psychic health status.

Keywords: gastrointestinal symptoms following cholecystectomy, delayed consequences of cholecystectomy.

Заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в последнее десятилетие значительно увеличилась и продолжает расти. За последние четверть века она возросла в нашей стране в 2,8 раза (5—20%), а в мире в 2,5 раза (10—40%) [1, 2].

По данным эпидемиологических исследований, в России проводят более 100 тыс. холецистэктомий

(ХЭ) в год. В настоящее время ХЭ занимает второе место в ургентной хирургии, уступая лишь аппендэктомии [3, 4]. Лапароскопическая ХЭ — метод выбора в хирургическом лечении желчнокаменной болезни. Однако после ХЭ не всегда наблюдается урежение симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта. В ряде случаев (5—40%) диагности-

руют постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), представляющий собой комплекс симптомов, ассоциированных с удалением желчного пузыря. Среди его причин выделяют нарушенную сократительную способность сфинктера Одди, билиарную гипертензию, хронический панкреатит и др., в связи с чем в разные сроки после ХЭ у пациентов появляются различные гастроэнтерологические симптомы [1, 5].

Данные проспективного наблюдения пациентов после ХЭ на протяжении трех лет продемонстрировали, что в отдаленный период после операции более чем у половины пациентов сохранялись боли билиарного характера, возрастала частота таких симптомов, как ощущения горечи во рту, изжоги, аэрофагии, нарушения пассажа по кишечнику [6].

В ряде клинических наблюдений пациентов с ЖКБ до и после ХЭ синдром диспепсии встречался достоверно чаще после операции. В дальнейшем с увеличением срока давности операции прослеживалась тенденция к учащению симптомов диспепсии, что может быть обусловлено выявленными изменениями гастродуоденальной зоны. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), суточной рН-метрии, на фоне нормальной и пониженной кислотопродукции желудочного сока возрастала частота рефлюкс-гастрита, атрофического гастрита, дуоденита и папиллита [7, 8].

Болевой синдром у пациентов после ХЭ может быть обусловлен дисфункцией сфинктера Одди: при гипертонусе возрастает риск билиарной гипертензии, а при гипотонусе создаются условия для непрерывного поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки, что в свою очередь провоцирует рефлюкс ее содержимого в общий желчный и панкреатический протоки, что в дальнейшем может привести к развитию воспалительных изменений в поджелудочной железе и желчевыводящих путях [7–9].

Выделяют ряд причин для развития диареи у пациентов после ХЭ. Одна из них — мальабсорбция желчных кислот с развитием секреторной диареи за счет избыточного поступления неконцентрированной желчи в просвет кишки. В одном из клинических исследований при определении уровня фекальных желчных кислот у пациенток после ХЭ выявлено их 3-кратное превышение нормативных значений в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентками, страдающими синдромом раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием диареи. На фоне лечения сорбентами в 92% случаев происходила нормализация стула у больных с диареей после ХЭ [10].

Имеются работы, результаты которых демонстрируют, что у пациентов, перенесших ХЭ, синдром избыточного бактериального роста выявляется значительно чаще, чем у больных с ЖКБ без оперативного лечения (соответственно 58 и 28%), что мо-

жет быть обусловлено снижением бактерицидных свойств желчи [11].

Некоторые авторы полагают, что в большинстве случаев после ХЭ такой симптом, как диарея, является проявлением функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно синдрома раздраженного кишечника (СРК), а его появление непосредственно связано с проведенным оперативным вмешательством [12, 13]. Так, в недавней работе, проведенной в Румынии, представлены результаты обследования пациентов с симптомами боли и диспепсии после удаления желчного пузыря. Всем участникам наблюдения проводили большой объем исследований, позволяющих исключить грубую органическую патологию гепатопанкреатобилиарной зоны. Авторами было показано большое количество небилиарных причин развития данных симптомов, включая СРК [14]. При анкетировании более 400 жительниц Чили выявлены симптомы СРК с запорами и диареей в равной степени, более чем в 60% случаев, причем в группе с симптомами СРК в анамнезе достоверно чаще встречалась ХЭ [15].

Таким образом, ХЭ не является панацеей для лечения ЖКБ. Удаление желчного пузыря может стать причиной множества функциональных, органических, метаболических нарушений, которые в свою очередь могут оказать негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов [16, 19].

На сегодняшний день недостаточно данных о частоте гастроэнтерологических жалоб у пациентов в отдаленный период (например, 9–10-летний) после перенесенной ХЭ.

Цель настоящего исследования — сопоставить динамику гастроэнтерологической симптоматики и КЖ пациентов до и после 9-летнего периода после ХЭ по поводу ЖКБ.

Проведено анкетирование 70 пациентов (94,3% женщин и 5,7% мужчин) до и через $9,5 \pm 0,6$ года после операции. Средний возраст обследованных составил $67,5 \pm 13,9$ года.

Большая часть (74,2%) пациентов имели симптомное течение ЖКБ с типичными приступами печеночной колики, а у 5,8% было бессимптомное течение заболевания. Камни желчного пузыря были диагностированы лишь по данным ультразвукового обследования. У этих же пациентов проведено сопоставление показателей КЖ до и в отдаленный период после операции. Оценка показателей КЖ проведена при помощи русифицированного опросника SF-36.

Статистическая обработка была проведена с применением пакета программы SPSS 17.0.

Синдром диспепсии до проведения ХЭ наблюдался у 39 (55,7%) пациентов, а через 9 лет после операции количество таких больных увеличилось на 2 человека ($n=42$, 60%; 95% ДИ 0,144–0,206; $p=0,616$). То есть мы не только не отметили умень-

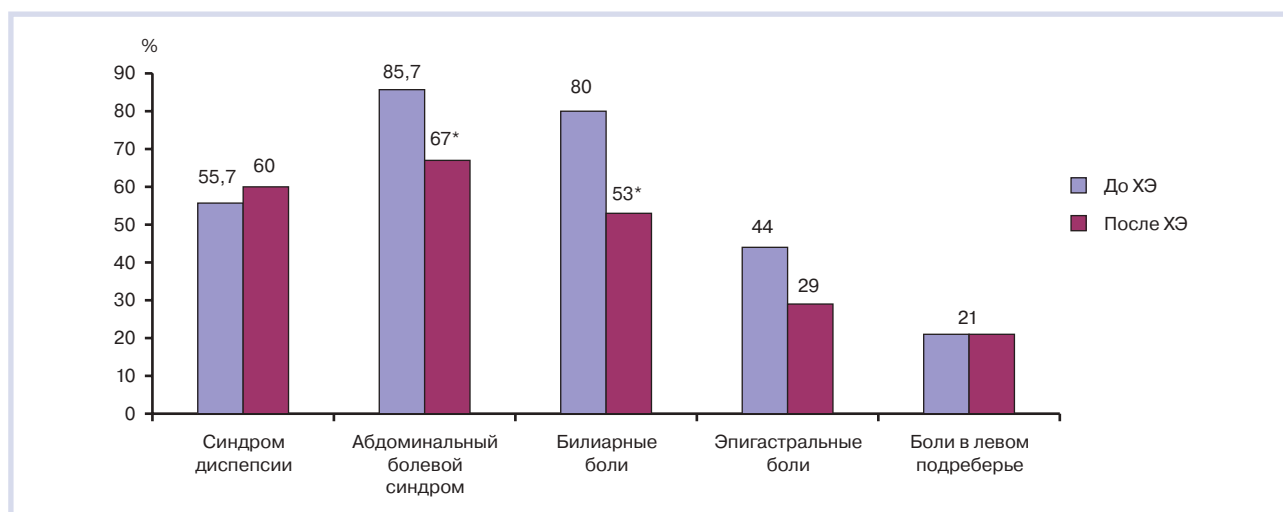


Рис. 1. Динамика абдоминального болевого синдрома и синдрома диспепсии у пациентов до ХЭ и через 9 лет после вмешательства.

Здесь и на рис. 2, 3: * — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до ХЭ.

шения количества пациентов с диспепсическим синдромом, но и проследили тенденцию к их увеличению в отдаленный период после ХЭ.

Болевой абдоминальный синдром до ХЭ беспокоил 60 (85,7%) больных, в отдаленный период после операции таких пациентов стало достоверно меньше — 47 (67,1%) человек (95% ДИ 0,049—0,322; $p=0,008$). Однако более подробный анализ болевого синдрома позволил разделить пациентов на три группы — с болевым синдромом в эпигастральной области, в левом подреберье и с билиарными болями. Эпигастральные боли до операции беспокоили 31 (44,3%) больного, через 9-летний период после ХЭ количество таких пациентов снизилось ($n=20$, 28,6%; 95% ДИ 0,008—0,323; $p=0,063$), хотя эти различия недостоверны. Количество пациентов с болевым синдромом в левом подреберье до и после 9-летнего периода после ХЭ не изменилось ($n=15$, 21,4%). Число больных, которых беспокоили билиарные боли до операции ($n=56$, 80,0%), достоверно снизилось (с 56 человек, или 80%, до 37 лиц, или 52,9%; 95% ДИ 0,417—0,126; $p=0,0001$) (рис. 1).

Количество пациентов, испытывающих изжогу, значимо возросло с 5,7% до операции до 55,7% через 9 лет после ХЭ ($p=0,0001$). Можно предположить, что возрастание частоты ГЭРБ после ХЭ связано с нарушением моторики верхних отделов ЖКТ, что приводит к возрастанию частоты рефлюкса. К подобному заключению пришли и В. Niranjan и соавт. [17].

Через 9 лет после операции достоверно увеличилось количество пациентов с нарушенным пассажем по кишечнику. Так, диарея до операции беспокоила только 2 (2,9%) пациентов, после ХЭ число таких больных возросло до 23 (32,9%; 95% ДИ 0,410—0,190; $p=0,0001$). Количество пациентов с запорами до операции достоверно увеличилось в отдаленный пе-

риод после ХЭ с 12 до 31 человека (с 17,1 до 44,3%; 95% ДИ 0,423—0,120; $p=0,001$) (рис. 2).

Висцеральная гиперчувствительность, спастические боли и диарея формируют СРК-подобную симптоматику у некоторых больных после ХЭ. Высокая частота синдрома хронической усталости, депрессия и негативный психосоматический фон у некоторых больных после ХЭ являются фактором риска закрепления этой симптоматики [12, 18].

Через 9 лет после операции по сравнению с дооперационным периодом выявлено значимое снижение показателей КЖ, определяемых при помощи русифицированной версии опросника SF-36. В шкалах «физическое функционирование» (ФФ) — с 69,4 до 50,5 балла (95% ДИ 11,3—26,40; $p=0,0001$), «вitalность» (ВИТ) — с 65,8 до 60,0 баллов (95% ДИ 2,49—8,95; $p=0,001$) и «ролевое физическое функционирование» (РОФФ) — с 55,7 до 42,0 (95% ДИ 0,82—26,44; $p=0,04$), отражающих физическое здоровье. Кроме того, достоверное снижение показателей КЖ больных в отдаленный период после операции определены в шкалах «ролевое эмоциональное функционирование» (РОЭФ) — с 77,8 до

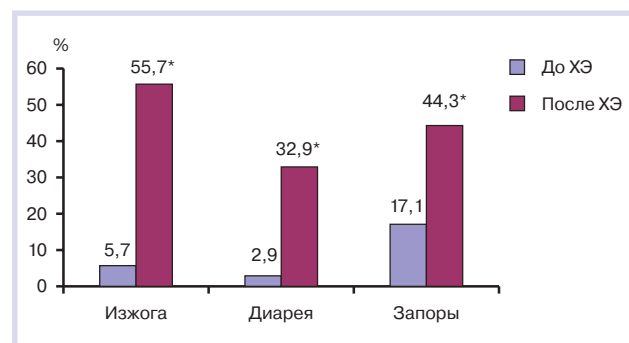


Рис. 2. Динамика гастроэнтерологических симптомов у пациентов до ХЭ и через 9 лет после вмешательства.

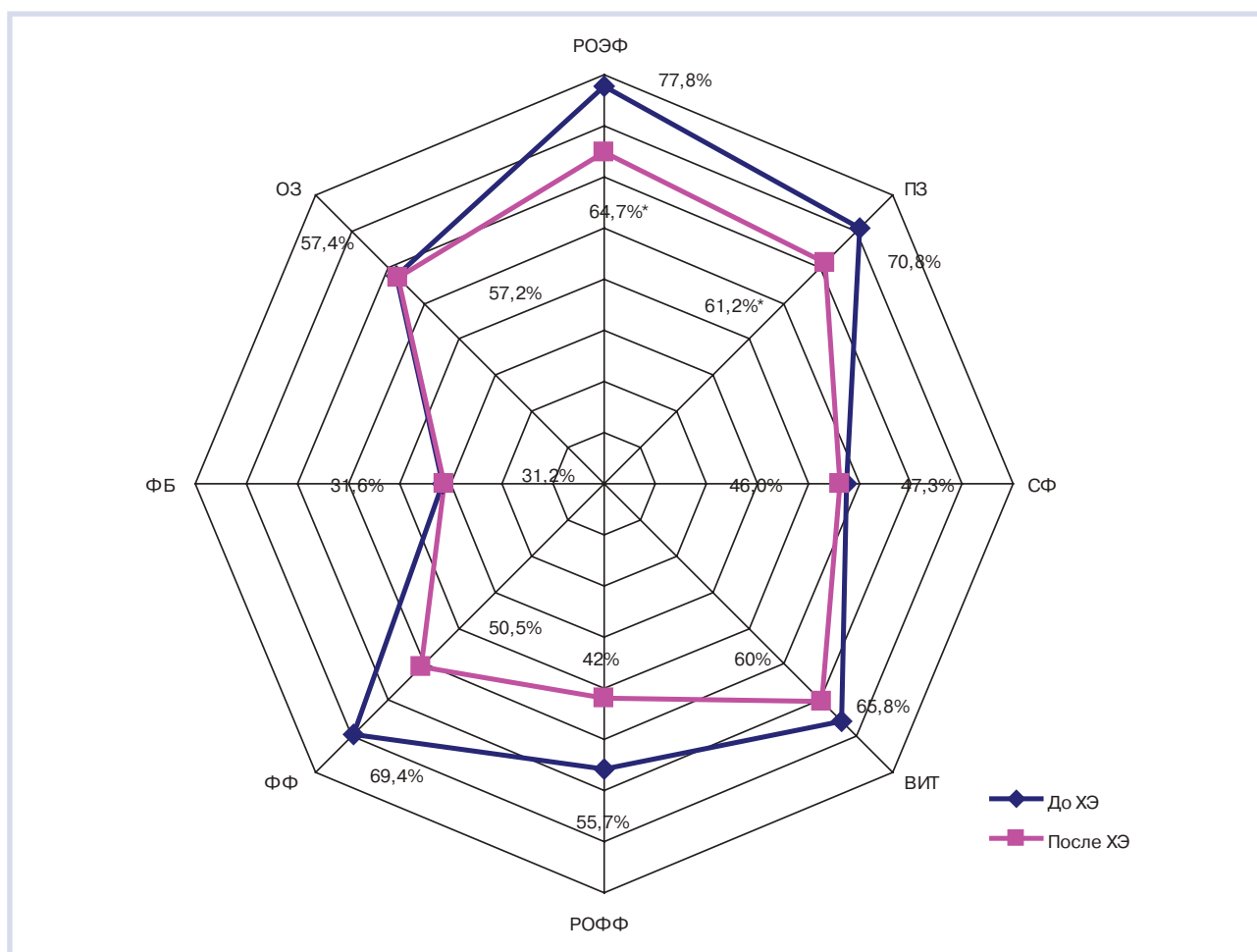


Рис. 3. Динамика КЖ у пациентов до ХЭ и через 9 лет после вмешательства по поводу ЖКБ.

Пояснение в тексте.

64,7 баллов (95% ДИ 1,69—24,45; $p=0,025$) и «психическое здоровье» (ПЗ) — с 70,8 до 61,2 (95% ДИ 5,66—13,5; $p=0,0001$), отражающих эмоциональное состояние больных. Статистически значимых изменений в шкалах «физическая боль» (ФБ), «социальное функционирование» (СФ), «общее здоровье» (ОЗ) не выявлено ($p>0,05$) (рис. 3). Таким образом, в отдаленный период после проведенной ХЭ по поводу ЖКБ вместо ожидаемого повышения показателей КЖ отмечено их снижение по большинству шкал, отражающих как физическое здоровье, так и психическое функционирование.

Таким образом, проведенное нами сопоставление некоторых гастроэнтерологических симптомов и показателей КЖ у пациентов до оперативного лечения ЖКБ и через 9 лет после него позволило сделать следующие выводы:

— основной симптом поражения желчевыводящих путей — боли билиарного характера — через 9 лет после ХЭ, проведенной по поводу ЖКБ, сохранялся более чем у половины (52,9%) больных, однако количество пациентов с болевым синдромом достоверно сократилось в сравнении с дооперационным периодом;

— в отдаленный период после ХЭ, проведенной по поводу ЖКБ, значительно увеличилось число пациентов с наличием гастроинтестинальных симптомов (чувство изжоги, диарея, запоры) по сравнению с исходным состоянием, что, по-видимому, является отражением высокого риска возникновения функциональных заболеваний после ХЭ;

— показатели качества жизни пациентов через 9 лет после ХЭ по сравнению с дооперационным периодом достоверно снижаются по большинству шкал русифицированной версии опросника SF-36, отражающих как физическое, так и психологическое здоровье.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М.Ф.О., Н.Б.В., Н.В.Л., Ю.В.М.

Сбор и обработка материала: Н.Б.В., Н.В.Л., Ю.В.М.

Статистическая обработка: Н.Б.В., Н.В.Л., Ю.В.М.

Написание текста: Н.Б.В., Ю.В.М.

Редактирование: М.Ф.О., Н.Б.В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. *Липидный обмен и желчнокаменная болезнь*. Новосибирск; 2005.
2. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. Пути решения и проблемы. *Терапевтический архив*. 2005;2:59.
3. Циммерман Я.С. *Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии. Клинические очерки*. Пермь; 2008.
4. Шалимов А.А., Копчак В.М., А.И. Дронов А.И. и др. Холецистэктомия мини лапаротомным доступом: Ретроспективный анализ 10-летней работы. *Клиническая хирургия*. 2001;5:12-15.
5. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы. *Consilium Medicum* (Приложение гастроэнтерология). 2006;2:49-53.
6. Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Литвинова Н.В. Последствия оперативного лечения желчнокаменной болезни. *Практическая медицина*. 2012;3:38-43.
7. Козлова И.В., Граушкина Е.В., Волков С. Клинико-функциональные и структурные нарушения гастродуоденальной зоны после холецистэктомии. *Врач*. 2010;9:72-76.
8. Лопатина Е.Ю. *Роль Helicobacter pylori инфекции в формировании диспептических расстройств у больных желчнокаменной болезнью до и после лапароскопической холецистэктомии*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
9. Ивашкин В.Т. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей*. М.; 2002.
10. Krums LM, Parfenov AI, Gubina AV, Sil'vestrova S Iu, Smirnova AV. Cholagenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome. *Ter Arkh*. 2013;85(2):32-35.
11. Мечетина Т.А. *Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
12. Fort JM, Azpiroz F, Casellas F, Andreu J, Malagelada JR. Bowel habit after cholecystectomy: physiological changes and clinical implications. *Gastroenterology*. 1996;111(3):617-622.
13. McNally MA, Locke GR, Zinsmeister AR, Schleck CD, Peterson J, Talley NJ. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(3):334-343.
14. Filip M, Saftoiu A, Popescu C et al. Postcholecystectomy syndrome — an algorithmic approach. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2009;18(1):67-71.
15. Madrid-Silva AM, Defilippi-Caffri C, Landskron-Ramos G, Olguin-Herrera F, Reyes-Ponce A, Castro-Lara A, Larraín-Corp S, Martínez-Roje N, Cortés-Espinoza J. The prevalence of irritable bowel symptoms in a population of shopping mall visitors in Santiago de Chile. *Gastroenterol Mex*. 2013;78(4):203-210.
16. Ильченко А.А. *Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей*. М.; 2006.
17. Niranjana B, Chumber S, Kriplani AK. Symptomatic outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Trop Gastroenterol*. 2000;21(3):144-148.
18. Кучерявый Ю.А. Состояние после холецистэктомии. *Медицинский совет*. 2013;6:39-44.
19. Parkman HP, Yates K, Hasler WL et al. Cholecystectomy and clinical presentations of gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(4):1062-1073.