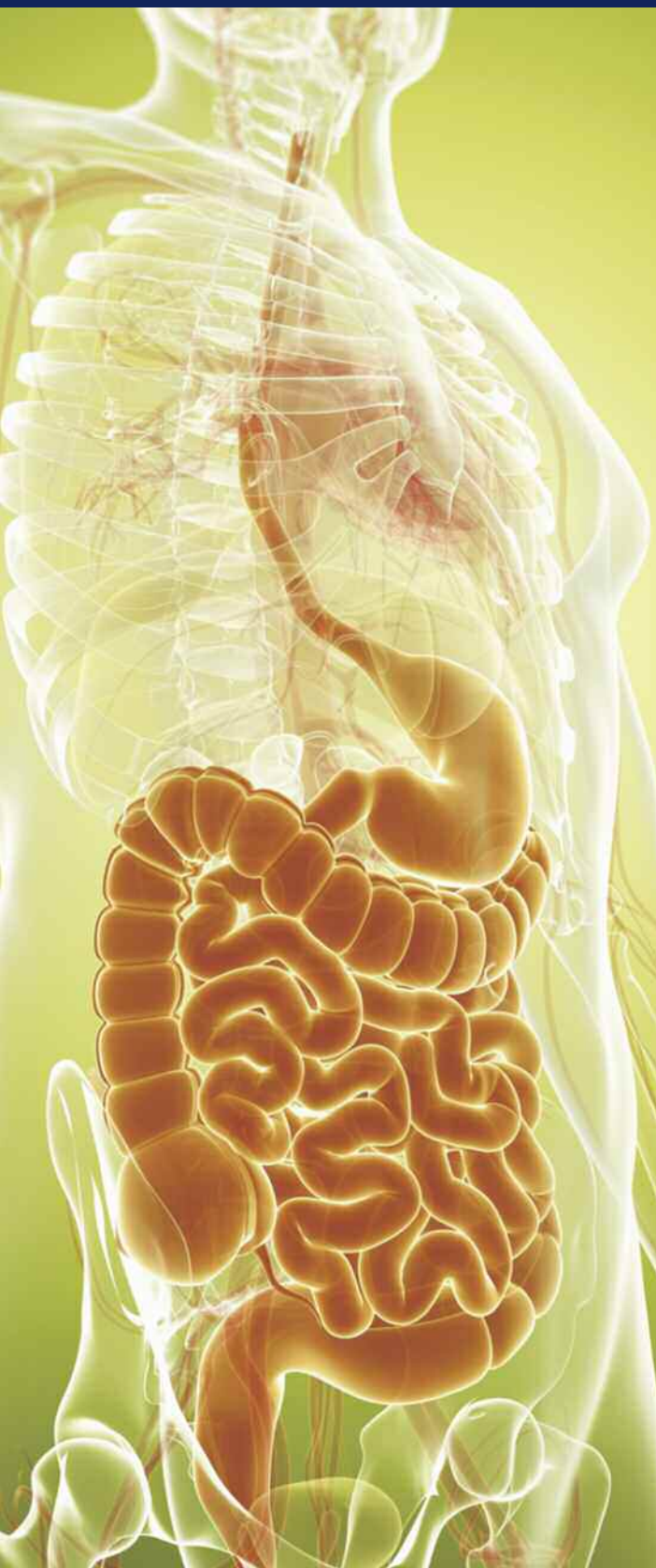


CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №8, 2020

VOL. 22, No. 8, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
в практике терапевта поликлиники



Значение масляной кислоты
в комбинированной терапии
синдрома раздраженного кишечника



Механизмы действия ребамипида



Роль желчных кислот в патогенезе
функциональной диспепсии



Перспективы применения метабактериотиков
в комплексной терапии заболеваний кишечника



Эндоскопическое стентирование
при злокачественных пищеводно-
респираторных фистулах



Трансабдоминальное ультразвуковое
исследование



Железодефицитная анемия
в практике гастроэнтеролога

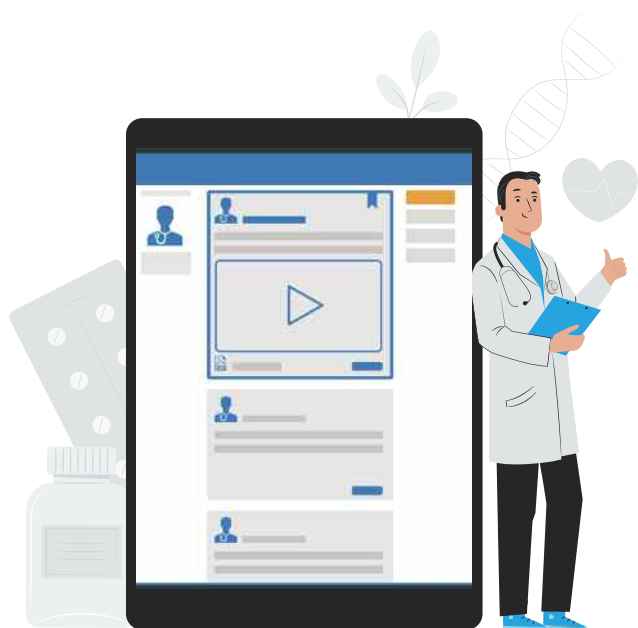


Клинические наблюдения:

- аутоиммунный гастрит
- язвенный колит
- синдром Лезера–Трела при раке
ободочной кишки

Доктор на работе

закрытая профессиональная сеть для врачей



На платформе создана группа для обсуждения гастроэнтерологических заболеваний, где состоит более **13 000** врачей различных специальностей.

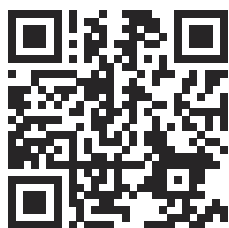


Зарегистрировано более **2400** гастроэнтерологов.



Создано более **600** познавательных клинических публикаций.

Присоединяйтесь!



www.doktornarabote.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.
Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Маев Игорь Вениаминович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Московский государственный
медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2020, том 22, №8

Мишушкин Олег Николаевич,

д.м.н., профессор, Центральная
государственная медицинская академия
Управления делами Президента РФ,
Москва, Россия

Парфёнов Асфольд Иванович,

д.м.н., профессор, Московский
клинический научно-практический
центр им. А.С. Логина,
Москва, Россия

Пиманов Сергей Иванович,

д.м.н., профессор, Витебский
государственный медицинский
университет, Витебск, Республика
Беларусь

Дибиров Магомед Дибирович,

д.м.н., профессор, Московский
государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Кириенко Александр Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор, Российский
национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Андреев Дмитрий Николаевич,

к.м.н., доцент, Московский
государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева
u.zholudeva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова
n.timakova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hpmpr.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Звелина Батова

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

Vol. 22, No. 8, 2020

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.
The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Igor V. Maev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2020, Volume 22, No. 8

Oleg N. Minushkin,

M.D., Ph.D., Professor, Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Asfold I. Parfenov,

M.D., Ph.D., Professor, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

Sergei I. Pimanov,

M.D., Ph.D., Professor, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Magomed D. Dibirov,

M.D., Ph.D., Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aleksandr I. Kirienko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Dmitrii N. Andreev,

Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

Design and layout:

 Sergey Sirotn

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

OmniDoctor.ru



CONSILIUM
MEDICUM



объединённая
редакция

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Литхтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigiroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsyppin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita

Е.И. Вовк, Ю.В. Седякина, М.М. Шамуилова, А.В. Носова, С.С. Курджиева, А.Л. Верткин

9

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин, И.В. Маев

27

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эндоскопическое стентирование при злокачественных пищеводно-респираторных фистулах

А.И. Иванов, В.А. Попов, М.В. Бурмистров

32

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Анализ эффективности использования крурорафии как базовой техники лапароскопической пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы

И.И. Розенфельд

36

ОБЗОР

Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных

Д.Н. Андреев, А.К. Кулиева

41

ОБЗОР

Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша

Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Н.Г. Андреев

46

ОБЗОР

Перспективы применения метабиотиков в комплексной терапии заболеваний кишечника

А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева

51

ОБЗОР

Пробиотики в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: эффективность с позиции доказательной медицины

М.В. Леонова

57

ОБЗОР

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование при воспалительных и опухолевых заболеваниях кишечника: новые возможности при пероральном контрастировании полиэтиленгликолем

С.И. Пиманов, Е.А. Дикарева

65

ОБЗОР

Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения

Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, В.А. Никоненко, Д.В. Самойлов

71

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аутоиммунный гастрит: от симптома к диагнозу. Клинические наблюдения

М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец, С.И. Мозговой, Т.В. Костоглод, А.В. Костоглод

78

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита)

М.А. Ливзан, Г.Р. Бикбавова, М.Ю. Лозинская

85

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром Лезера–Трела при раке ободочной кишки: собственное наблюдение

В.В. Балущий, И.А. Виноградов

90

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аномалии ротации и фиксации кишечника в сочетании с болезнью Крона и опухолями тонкой и толстой кишки. Клиническое наблюдение

С.Э. Дуброва, А.А. Фомченко, Г.А. Сташук

93

Contents

EDITORIAL

Gastroesophageal reflux disease in the practice of the therapist of the polyclinic: terra incognita

Elena I. Vovk, Iuliia V. Sediakina, Marina M. Shamuilova, Anna V. Nosova, Svetlana S. Kurdgieva, Arkadii L. Vertkin

9

ORIGINAL ARTICLE

The effectiveness of adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of controlled studies

Dmitrii N. Andreev, Yury A. Kucheryavyy, Sergei V. Cheremushkin, Igor V. Maev

27

ORIGINAL ARTICLE

Endoscopic stenting for malignant esophago-respiratory fistulas

Aleksej I. Ivanov, Vladimir A. Popov, Mihail V. Burmistrov

32

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the effectiveness of using crurorhaphy as a basic technique of laparoscopic plastics of hernia of the esophageal aperture of the diaphragm

Igor I. Rozenfel'd

36

REVIEW

Mechanisms of action of rebamipide: systematic review

Dmitrii N. Andreev, Alla K. Kulieva

41

REVIEW

The role of bile acids in the pathogenesis of functional dyspepsia: an unfilled therapeutic niche

Yury A. Kucheryavyy, Dmitrii N. Andreev, Nikolai G. Andreev

46

REVIEW

Perspective for the use of metabiotics in the complex therapy of intestinal diseases

Aleksandr S. Trukhmanov, Diana E. Rumiantseva

51

REVIEW

Probiotics in the treatment of gastrointestinal diseases: effectiveness from the standpoint of evidence-based medicine

Marina V. Leonova

57

REVIEW

Transabdominal intestinal ultrasound in inflammatory and tumor bowel diseases: new opportunities for oral contrasting with polyethylene glycol

Sergey I. Pimanov, Elena A. Dikareva

65

REVIEW

Iron deficiency anemia in the practice of a gastroenterologist and surgeon: current aspects of diagnostics and treatment

Dmitry I. Trukhan, Evgeny N. Degovtsov, Vladimir A. Nikonenko, Dmitry V. Samoilov

71

CLINICAL CASE

Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. Clinical observations

Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets, Sergey I. Mozgovoy, Tatyana V. Kostoglod, Anna V. Kostoglod

78

CLINICAL CASE

Ulcerative colitis: description, genetics, manifestation (familial case of ulcerative colitis)

Maria A. Livzan, Galiya R. Bicbavova, Maria U. Lozinskaya

85

CLINICAL CASE

Leser-Trélat sign in patients with colon cancer: clinical case

Viktor V. Balutsky, Ilya A. Vinogradov

90

CLINICAL CASE

Anomalies of rotation and fixation of the intestine in combination with the Crohn's disease and tumors of the thin and thick bowel. Clinical observation

Sofya E. Dubrova, Galina A. Stashuk, Anton A. Fomchenko

93

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita

Е.И. Вовк, Ю.В. Седякина, М.М. Шамуилова, А.В. Носова, С.С. Курджиева, А.Л. Верткин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉knorring@mail.ru

Аннотация

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь относится к числу наиболее частых нозологических форм в гастроэнтерологии. Лекция освещает вопросы патогенеза заболевания, рассматривает диагностические и лечебные подходы, дает алгоритмы ведения пациентов и дифференцированного применения лекарственных средств.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, ингибиторы протонной помпы, альгинат, прокинетики.

Для цитирования: Вовк Е.И., Седякина Ю.В., Шамуилова М.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 9–26. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200317

Editorial

Gastroesophageal reflux disease in the practice of the therapist of the polyclinic: terra incognita

Elena I. Vovk, Iuliia V. Sediakina, Marina M. Shamuilova, Anna V. Nosova, Svetlana S. Kurdgieva, Arkadii L. Vertkin

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉knorring@mail.ru

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is one of the most common nosological forms in gastroenterology. The lecture sheds light on the pathogenesis of the disease, examines diagnostic and therapeutic approaches, gives algorithms for patient management and the differentiated use of drugs.

Key words: gastroesophageal reflux disease, reflux-esophagitis, Barrett's esophagus, proton pump inhibitors, alginate, prokinetics.

For citation: Vovk E.I., Sediakina I.V., Shamuilova M.M. et al. Gastroesophageal reflux disease in the practice of the therapist of the polyclinic: terra incognita. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 9–26. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200317

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

По определению Всемирной гастроэнтерологической организации (2015 г.), ГЭРБ – это комплекс беспокоящих симптомов: изжога, боль за грудиной, регургитация/отрыжка, возникающих в результате ретроградного заброса содержимого желудка в пищевод, ротоглотку и/или дыхательные пути [1].

ГЭРБ приводит к рефлюкс-эзофагиту с опасными для жизни осложнениями:

- язвам и рубцовому стенозу пищевода, пищеводу Барретта (ПБ), раку пищевода;
- развитию внепищеводных осложнений вследствие частого попадания рефлюктата в полость рта, гортань, нижние дыхательные пути и легкие.

Таким образом, симптомы и осложнения ГЭРБ нарушают ежедневную деятельность, работоспособность, сон и качество жизни, приводят к развитию угрожающих осложнений.

Симптомы

Важнейший симптом ГЭРБ – изжога после еды, в положении лежа, ночью и при натуживании – беспокоит более 80% пациентов. Второй по частоте симптом – отрыжка, которая встречается почти у 50% пациентов с ГЭРБ. Как пра-

вило, отрыжка сопровождается срыгиванием и усиливается после еды, приема газированных напитков, при физическом напряжении и положении тела, способствующем регургитации содержимого желудка. Регургитация пищи или кислоты из желудка в глотку и ротовую полость после еды, употребление жирной, острой или кислой пищи, чаще вечером и при горизонтальном положении тела или наклоне, а также физической нагрузке, приводящей к повышению внутрибрюшного давления, является специфичным симптомом ГЭРБ. Боль за грудиной/вдоль пищевода во время/после еды, в положении лежа беспокоит почти 20% пациентов с ГЭРБ. Она может иррадиировать в межлопаточную область, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки и таким образом имитировать коронарогенную боль (табл. 1).

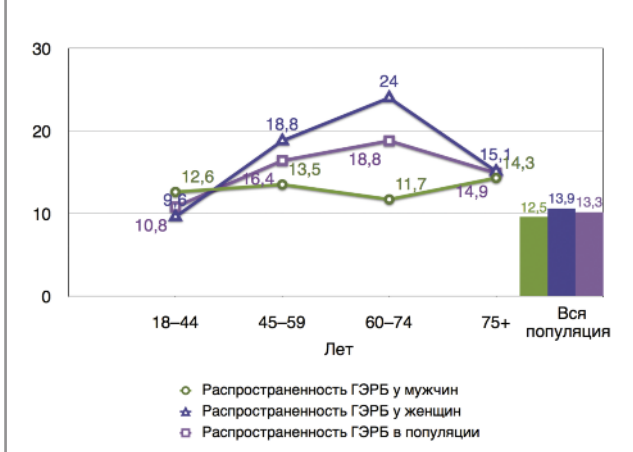
Сочетание протяженной вдоль пищевода боли с затруднением глотания необходимо расценивать как признак стенозирования дистального отдела пищевода. Стойкая дисфагия при одновременном уменьшении выраженности изжоги может свидетельствовать о формировании стеноза пищевода.

У пациентов с ГЭРБ также нередки характерные «стоматологические» жалобы: гиперсаливация, жжение языка и щек, нарушение вкусовых ощущений, поражение зубной

Таблица 1. Характерные признаки боли за грудиной, ассоциированной с ГЭРБ

- Сочетание с изжогой и/или дисфагией
- Жгучий характер
- Локализация за грудиной
- Отсутствие иррадиации
- Связь с приемом пищи, перееданием, погрешностями в диете
- Возникновение в положении лежа, при наклонах и натуживании и уменьшение/исчезновение после приема противокислотных препаратов

Рис. 1. Эпидемиология ГЭРБ в России (исследование MEGRE) [2].



эмали, дурной запах изо рта. Со временем у пациентов с ГЭРБ развиваются симптомы, ассоциированные с «внепищеводными» осложнениями со стороны полости рта, глотки и дыхательных путей: хронический кашель, охриплость голоса и дисфония вследствие образования гранул/полипов на голосовых связках, боли и ощущение комка в горле и шее, хроническая заложенность носа и избыточное образование слизи в задних отделах глотки, пароксизмальные ночные апноэ. Симптомы ГЭРБ могут иметь различную выраженность (от умеренно выраженных до тяжелых) и частоту (частые беспокоят более 2 раз в неделю). Важным доказательством связи указанных симптомов с ГЭРБ служит их нивелирование после употребления щелочных продуктов, соды, минеральной воды («щелочной тест»), приема невсасывающихся антацидов и других противокислотных препаратов.

Эпидемиология

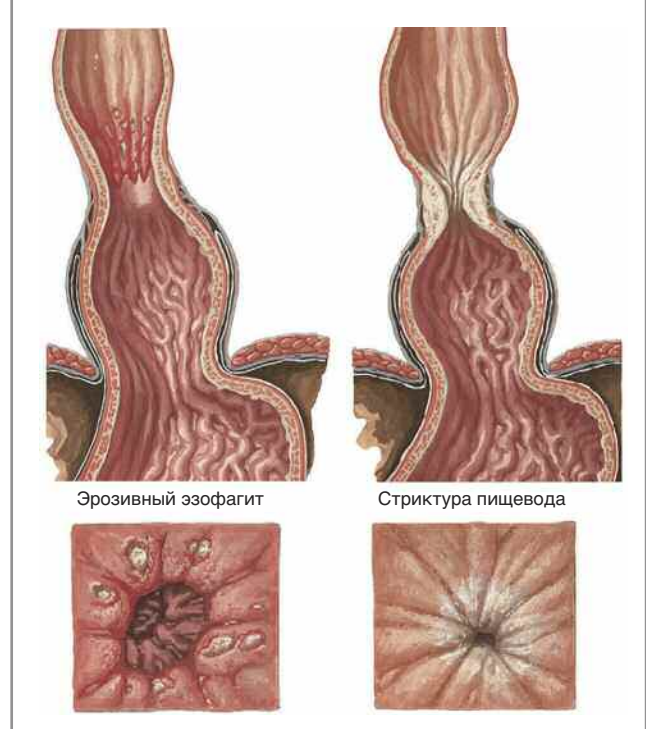
В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения достигает 40%, и у 45–80% из них при обследовании обнаруживают эзофагит. Частота встречаемости отдельных симптомов ГЭРБ, особенно изжоги, значительно выше, чем число верифицированных случаев ГЭРБ с поражением пищевода.

По данным Е.С. Ставраки (2006 г.), при анкетировании 13 612 респондентов из 11 городов России выяснилось, что изжогу эпизодически испытывают более 60% мужчин и женщин, а часто или постоянно – более 16%, а рефлюкс-эзофагит при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявляется только у 12–16% пациентов поликлиники. По данным популяционного исследования распространенности ГЭРБ в России (MEGRE), важнейшей причиной этого является низкая обращаемость пациентов с симптомами ГЭРБ за медицинской помощью [2]. В исследовании MEGRE также выявлены значительные возрастные и половые различия в частоте встречаемости ГЭРБ в России. Самой высокой частота встречаемости ГЭРБ оказалась у женщин в возрасте 60–74 лет. ГЭРБ выявлена у 24% женщин этой возрастной группы, по какой-либо причине пришедших в поликлинику (рис. 1).

Этиология и патогенез

В условиях физиологической нормы кислотность в просвете пищевода колеблется в пределах 5,5–7,0 pH. Периодически pH в пищеводе снижается, поскольку происходит физиологический рефлюкс содержимого желудка в пищевод. У здорового человека суммарная длительность физиологического рефлюкса в пищевод не должна превышать 5% времени суток. Восстановление нейтрального pH в пищеводе после рефлюкса происходит под ощелачивающим воздействием слюны вследствие активации глотательных движений и активной секреции слизи эпителиальными железами. Все эти механизмы объединяют в понятие «пищеводный

Рис. 2. Наиболее частые поражения пищевода при ГЭРБ: эрозивный эзофагит; стриктура пищевода (схема).



клиренс» – важнейший фактор, препятствующий поражению слизистой оболочки (СО) пищевода при физиологическом или патологическом рефлюксе. Активная секреция слюны служит «преэпителиальным» фактором клиренса пищевода. Основным «эпителиальным» фактором клиренса выступает секреция бикарбоната на поверхности клеток эпителия, зависящая от внутриклеточной pH (в норме 7,3–7,4). Повреждение эпителия начинается, когда ионы водорода и изолецитин желчи преодолевают преэпителиальный защитный слой и активную бикарбонатную секрецию. «Постэпителиальным» эффективным защитным механизмом от агрессии является простагландинзависимое кровоснабжение СО, обеспечивающее усиленную секрецию защитной слизи и активную клеточную регенерацию неороговевающего многослойного плоского эпителия СО пищевода в ответ на длительное раздражение СО гастродуоденальным содержимым. Повреждение СО пищевода происходит при:

- 1) недостаточной эффективности клиренса пищевода, что приводит к уменьшению резистентности СО к воздействию раздражающих компонентов пищи, желудочного и дуоденального сока;
- 2) увеличении суммарного за сутки времени контакта пищевода с раздражающим гастродуоденальным содержимым. В обоих случаях преимущественно в дистальном отделе пищевода развивается поражение СО различной тяжести и глубины (рис. 2) с развитием катарального, эрозивного или язвенного эзофагита. В исходе тяжелого воспаления при рубцевании глубоких язв образуются стриктуры пищевода, и у части больных развиваются дистрофия и толстокишечная метаплазия неороговевающего многослойного плоского эпителия – ПБ.

Основные причины

1. Несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера (НПС), приводящая к недостаточности запирающего механизма кардии желудка. Поскольку давление в желудке выше, чем в пищеводе, рефлюкс желудочного содержимого в пищевод должен происходить часто. Однако благодаря тону НПС он возникает редко и на короткое время (менее 5 мин). Рефлюкс в пищевод считают патологическим, если



Таблица 2. Факторы, уменьшающие тонус НПС

Прием лекарств: мята, М-холинолитики, нитраты, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, опиаты, НПВП, антагонисты Ca²⁺, миотропные спазмолитики, теофиллин

Избыточная масса тела и ожирение: одновременно – фактор риска для частой при ГЭРБ фоновой патологии (метаболический синдром, СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, апноэ во сне)

Питание и стиль жизни: переедание в целом, поздний ужин, жирная пища, газированные напитки, злоупотребление кофе, курение, злоупотребление алкоголем

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, СД – сахарный диабет.

Таблица 3. Факторы риска ГЭРБ

- Факторы риска ГЭРБ
- Стресс
- Работа, связанная с наклонным положением туловища и натуживанием
- Абдоминальное ожирение
- Беременность
- Курение
- Артериальная гипертензия
- Хронический панкреатит
- Факторы питания (жирная и острая пища, шоколад, кофе, цитрусовые и кислые фруктовые соки, алкоголь, зеленый чай)
- Прием препаратов, повышающих концентрацию дофамина в периферических тканях (фенамина, первитина, прочих производных фенилэтиламина)
- Терапия холинолитиками, спазмолитиками, НПВП, препаратами теофиллина, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, препаратами мяты

общее число эпизодов рефлюкса в течение суток более 50 или общее время внутрипищеводного pH<4 в течение суток составляет свыше 4 ч.

У здоровых людей давление в зоне НПС составляет 20,8±3 мм рт. ст., а у больных ГЭРБ – 8,9±2,3 мм рт. ст.

Гипотонию НПС часто вызывают потенциально модифицируемые факторы образа жизни (табл. 2).

2. Анатомические дефекты пищевода, желудка и диафрагмы.

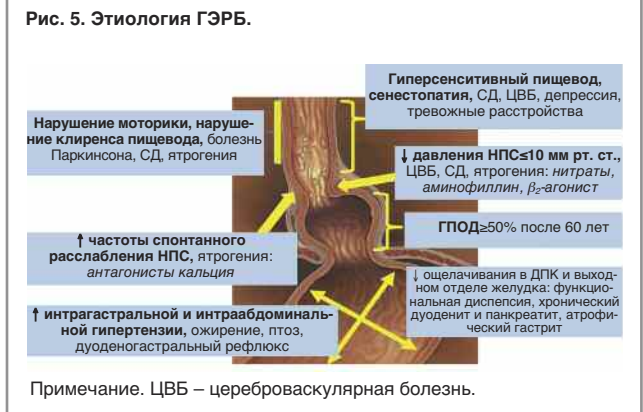
Угол, под которым пищевод переходит в большую кривизну желудка (угол Гиса), служит важным элементом запирающего механизма кардии. Чем меньше угол Гиса, тем лучше функционирует этот механизм. Воздушный пузырь желудка и нормальное давление внутри желудка прижимают складки СО к правой стенке пищевода, предотвращая забрасывание содержимого желудка в пищевод (клапан Губарева). При грыжах пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) дистопия желудка в грудную полость приводит к исчезновению угла Гиса и нарушению запирающего механизма кардии. ГПОД являются причиной ГЭРБ у 90% пациентов с изжогой >50 лет (рис. 4).

3. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) вследствие дискоординации моторики кардиального и антрального отделов желудка: преобладающие частые расслабления НПС, замедленное опорожнение желудка вследствие высокого интрагастрального давления.

4. ГЭР при физическом напряжении или повышении интраабдоминального давления, в том числе при беременности.

5. Токсичный для эпителия рефлюктат – самостоятельный фактор патогенеза ГЭРБ.

В состав содержимого желудка входят соляная кислота и пепсин, агрессивно действующие на СО пищевода. Однако



более тяжелое повреждающее действие оказывает «щелочной» рефлюкс содержимым двенадцатиперстной кишки (ДПК), который принято называть дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом. Такой рефлюктат, содержащий желчь, изолецитин и панкреатический сок, часто обнаруживают у пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

6. Снижение резистентности СО пищевода у пациентов с лучевой болезнью на фоне химиотерапии или генетических аномалий.

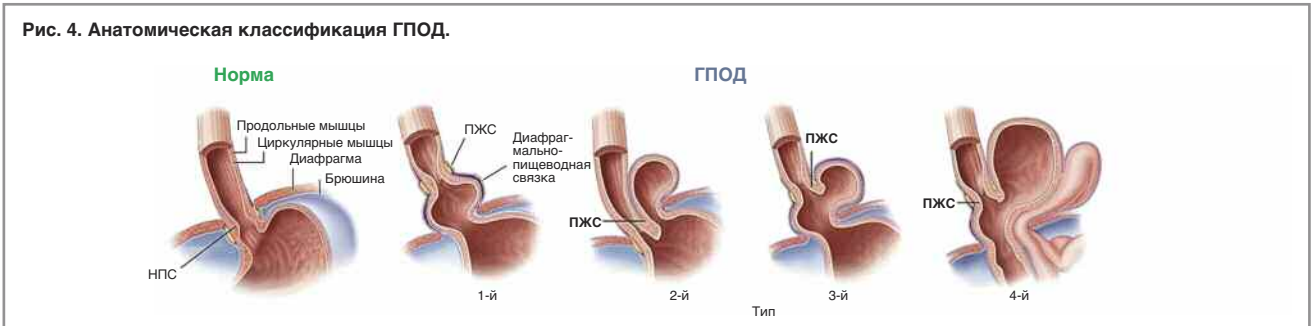
Таким образом, ГЭРБ – многофакторное, сенсорно-моторное заболевание, при котором нарушается вся совокупность нормальных антирефлюксных механизмов (рис. 5).

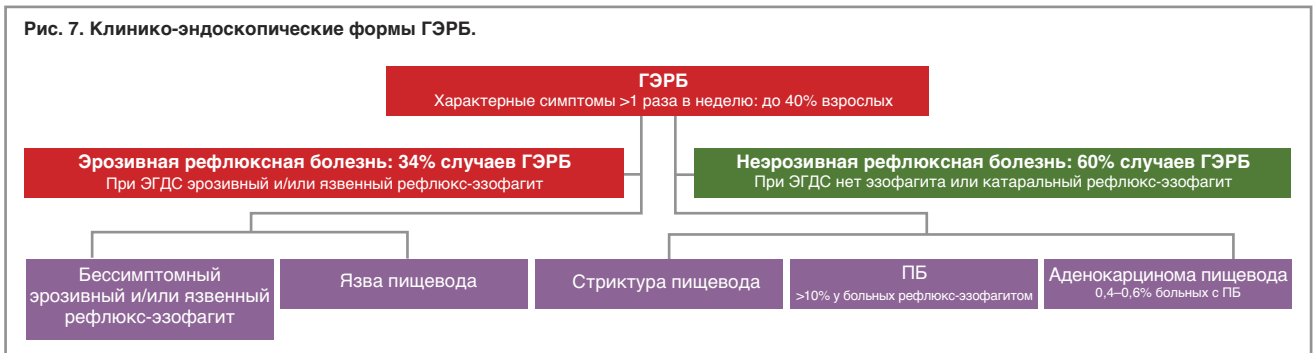
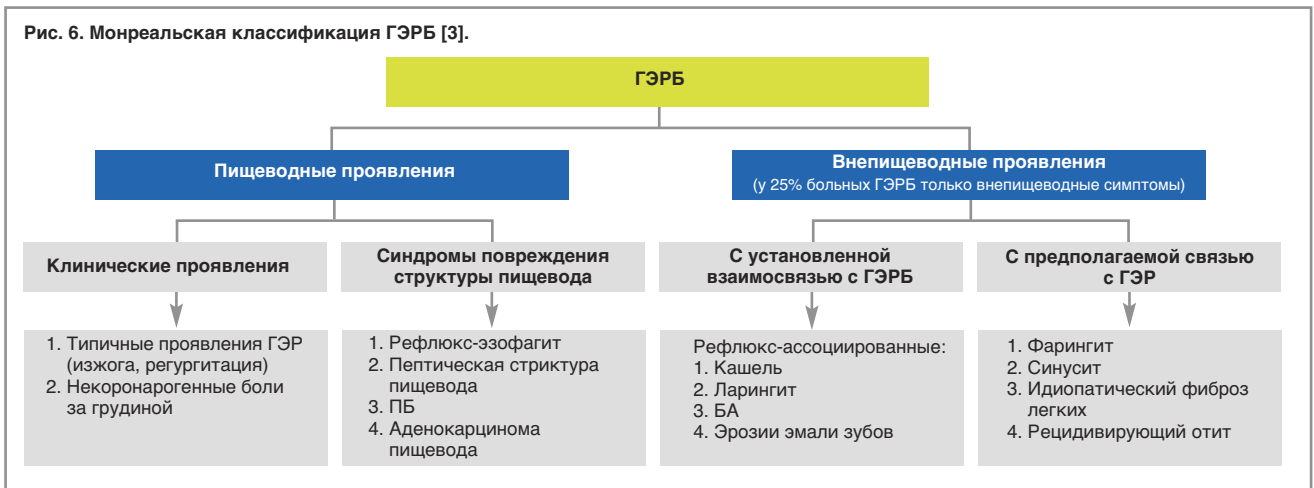
Очевидно, что предикторами развития ГЭРБ также служат состояния:

- 1) уменьшающие тонус НПС;
- 2) увеличивающие давление и тонус в брюшной полости и просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- 3) нарушения пищеварения, ассоциированные с дуоденальным стазом и замедлением эвакуации из желудка (табл. 3).

Диагностика и классификация

Начиная с 2006 г. в клинической практике широко применяется Монреальская классификация, которая позволяет врачу любой специальности на основании доступных клинических данных структурировать клинические проявления и тяжесть ГЭРБ [3]. В Монреальской классификации





впервые введено понятие типичных пищеводных и внепищеводных проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и симптомов, вероятно, ассоциированных с ГЭРБ, которые требуют верификации перед началом лечения. Целью внедрения практики более строгого анализа проявлений ГЭРБ считается, с одной стороны, их широкое распространение, индивидуальная вариабельность, с другой – высокий риск канцерогенеза и внепищеводных осложнений, которые требуют верификации до начала доступной противокислотной терапии (рис. 6).

В рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (2015 г.) этот подход еще более развит [1]. К **типичным** симптомам ГЭРБ, которые могут стать основой для клинического диагноза и начала противокислотной терапии, относятся:

- изжога (дневная/ночная);
- регургитация (дневная/ночная);
- слюнотечение (гиперсаливация).

К нетипичным симптомам ГЭРБ, которые необходимо связать с гастроэзофагеальным рефлюксом, если наступает улучшение на фоне лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП), относятся:

- тошнота, отрыжка;
- замедленное пищеварение;
- раннее насыщение;
- эпигастральная боль;
- метеоризм;
- рвота.

Внепищеводные симптомы ГЭРБ включают:

- прекардиальную боль в груди;
- респираторные симптомы;
- ЛОР-симптомы;
- раннее пробуждение, бессонницу, кошмары.

Эндоскопическая диагностика

Изменения структуры пищевода при ГЭРБ оценивают при ЭГДС. Во время стандартной ЭГДС определяют форму ГЭРБ (эрозивная, неэрозивная) и степень тяжести реф-

люкс-эзофагита, выявляют пищеводные осложнения: язвы, стриктуры, ПБ, кольца Шацкого, опухоли пищевода. В зависимости от наличия повреждений пищевода выделяют следующие клинико-эндоскопические формы ГЭРБ:

- эрозивная рефлюксная болезнь (34% случаев ГЭРБ) с развитием эрозивного и/или язвенного рефлюкс-эзофагита с последующим формированием стриктур дистальной части пищевода;
- неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ (60% случаев ГЭРБ) без признаков эзофагита и/или катаральный рефлюкс-эзофагит;
- ПБ – цилиндроклеточную метаплазию многослойного плоского эпителия дистальной части пищевода с высокой вероятностью бластоматозной трансформации [1, 4, 5].

В России частота ГЭРБ с эрозивно-язвенными поражениями СО пищевода составляет около 5%, с катаральными изменениями – до 24%. В Москве при амбулаторном обследовании из 1010 обратившихся за ЭГДС рефлюкс-эзофагит зафиксирован в 4,7% случаев (Л.П. Дзюба, 2002). В Красноярске в 2002 г. при ретроспективном анализе рефлюкс-эзофагит диагностирован в 7% от 6847 проведенных эндоскопий [6].

Тяжесть нарушений структуры пищевода оценивают с помощью Лос-Анджелесской классификации (1994, 2002 гг.).

Выделяют 4 степени тяжести рефлюкс-эзофагита:

- А: 1 и более повреждений СО пищевода длиной менее 5 мм, в пределах 1 складки СО;
- В: более 1 повреждения СО пищевода длиной более 5 мм, не сливаются, каждое в пределах 1 складки;
- С: более 1 повреждения СО пищевода длиной более 5 мм, повреждения могут распространяться между 2 складками, но занимают менее 75% окружности пищевода;
- D: повреждения охватывают свыше 75% окружности пищевода.

В специализированных отделениях доступны высокотехнологические методы ЭГДС:

- узкоспектральная эндоскопия высокого разрешения;
- увеличительная эндоскопия;

Рис. 8. Лос-Анджелесская эндоскопическая классификация ГЭРБ [7].

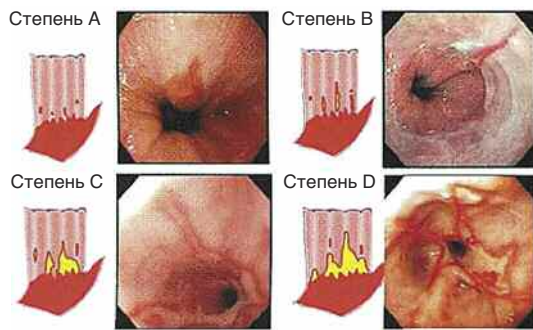
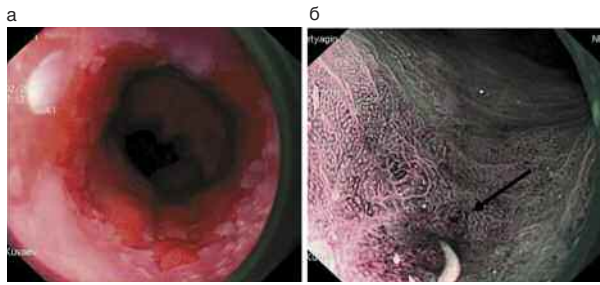


Рис. 9. Узкоспектральная эндоскопия при ГЭРБ: а – ПБ (диагностика в обычном световом спектре); б – узкоспектральная эндоскопия с оптическим увеличением изображения: более четкая визуализация сегмента метаплазии в нижней трети пищевода с нарушением микроархитектоники и сосудистого рисунка, участками кишечного эпителия и дисплазии (стрелка).



- аутофлуоресцентная эндоскопия;
- виртуальная цифровая спектроскопия.

При эндоскопии высокого разрешения и узкоспектральной эндоскопии на начальных этапах болезни можно выявить полнокровие, извитость и избыточное количество капилляров СО нижней трети пищевода (рис. 9, 10).

Для выявления очагов дисплазии эпителия при ЭГДС проводят прямую хромоэндоскопию. Во время исследования на СО пищевода наносят раствор метиленового синего. Нормальную СО и доброкачественные новообразования – полипы и стриктуры – метиленовый синий не окрашивает, а злокачественные новообразования окрашивает в яркий синий цвет. Также в темный синий цвет краситель окрашивает язвы и линейные эрозии пищевода (рис. 11).

Специализированные методы исследования

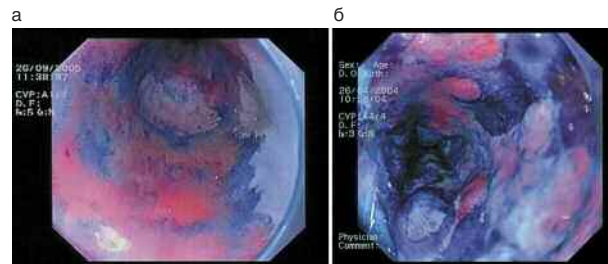
К специализированным методам при ГЭРБ относят исследования, позволяющие выявить или уточнить индивидуальные параметры ГЭР:

- 24-часовую внутрипищеводную и желудочную рН-метрию (интраэзофагеальная рН-метрия). Позволяет определить количество и длительность эпизодов с $\text{pH} < 4,0$ (эпизоды рефлюкса более 5 мин), оценить динамику рН в пищеводе в зависимости от приема пищи, положения тела.
- Внутрипищеводную манометрию высокого разрешения (эзофагоманометрия). Позволяет выявить изменение тонуса НПС, моторную функцию пищевода (перистальтика тела, давление покоя и расслабление нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров). Манометрия пищевода не имеет значения для диагностики ГЭРБ, но рекомендуется для предоперационного обследования: убедительность рекомендаций по GRADE – 1С [8].
- Сцинтиграфию пищевода – метод функциональной визуализации для оценки эзофагеального клиренса с радиоактивным изотопом технеция. Задержка принятого изотопа в пищеводе более чем на 10 мин указывает на

Рис. 10. Увеличительная эндоскопия (115-кратное оптическое увеличение) сегмента цилиндроэктолической метаплазии в нижней трети пищевода. Тип рисунка «продольных гребней» соответствует кишечному эпителию, характерному для ПБ.



Рис. 11. Хромоэндоскопия: а – очаги КМ после окрашивания 0,5% раствором метиленового синего имеют вид пятен синего цвета на фоне розового эпителия желудочного типа, который не поглощает краситель; б – ложноположительные результаты хромоэндоскопии, краситель метиленовый синий адсорбируется в области линейных эрозий и язв.



замедление эзофагеального клиренса. Достоинства данного метода включают неинвазивность и возможность выявления рефлюкса до развития эзофагита.

- 24-часовую импедансометрию пищевода – позволяет мониторировать перистальтику пищевода, определять ретроградную перистальтику и рефлюксы различного происхождения (кислые, щелочные, газовые).

Амбулаторное мониторирование пищевода является исследованием, позволяющим оценить связь рефлюкса с клиническими проявлениями. Амбулаторное (суточное и более длительное) мониторирование пищевода рефлюкса показано перед эндоскопическим или хирургическим лечением пациентов с неэрозивной ГЭРБ, рефрактерных к лечению ИПП, а также в ситуациях, когда диагностика ГЭРБ вызывает затруднения: убедительность рекомендаций по GRADE – 1С. Амбулаторное мониторирование пищевода рефлюкса не требуется при коротком или длинном сегменте ПБ для установления диагноза ГЭРБ: убедительность рекомендаций по GRADE – 1В [8].

Интегрально, при обследовании в специализированной клинике, диагноз ГЭРБ считается верифицированным при получении убедительных доказательств существования патологического рефлюкса (рис. 12).

Лучевая диагностика

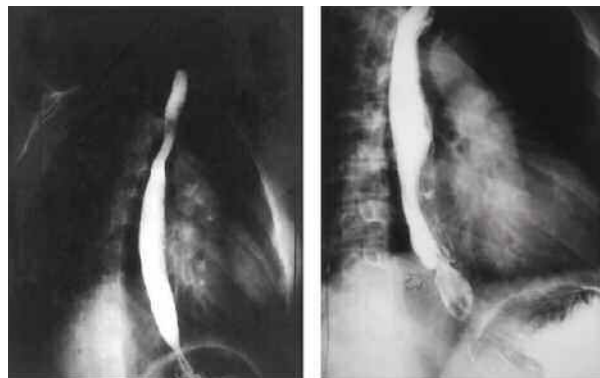
Полипозитивная рентгенография пищевода и желудка с барием – метод первого выбора для диагностики ГЭРБ (рис. 13). В целом рентгенография пищевода при ГЭРБ показана:

Рис. 12. Доказательное обследование при ГЭРБ (Лионский консенсус) [9].

	Эндоскопия	pH-метрия, pH-импедансометрия	Манометрия высокого разрешения
Решающие доказательства патологического рефлюкса	Эзофагит степени С или D** Длинный сегмент ПБ Пептические стриктуры	AET > 6%	Время закисления пищевода AET > 6% (процент времени с pH < 4 в пищеводе на 5 см выше НПС)
Ненадежные, нерешающие доказательства	Эзофагит степени А или В**	AET 4–6% Число рефлюксов 40–80	
Вспомогательные, поддерживающие доказательства*	Гистопатология Электронная микроскопия Низкий импеданс СО	Подтвержденная связь симпто- мов с рефлюксами Число рефлюксов > 80 Низкий MNBI Низкий PSPWI	Гипотензивный НПС Хиатальная грыжа Ослабленная перистальтика пищевода
Доказательства против патологического рефлюкса		AET < 4% Число рефлюксов < 40%	

Примечание. AET – acid exposure time; *факторы, повышающие уверенность в наличии патологического рефлюкса, когда доказательства его наличия или отсутствия ненадежны; **Лос-Анджелесская классификация.

Рис. 13. Фиксированная ГПОД, II стадия, рефлюкс-эзофагит (Н.В. Бакулина, 2017).



Здоровый пищевод и пище-
водно-кардиальный переход

Стриктура пищевода

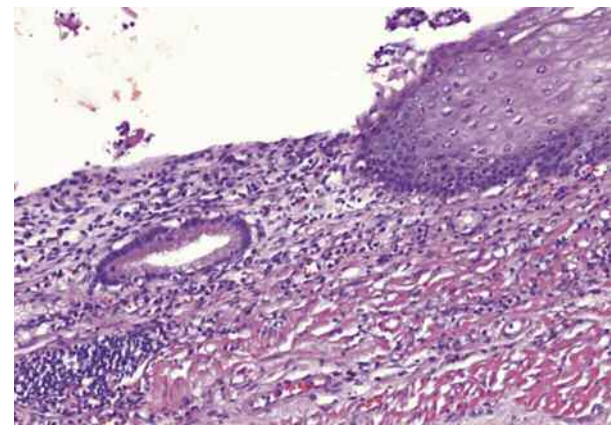


- на ранних стадиях для выявления рефлюкс-эзофагита при НЭРБ;
- на поздних стадиях ГЭРБ для выявления осложнений ГЭРБ, сопровождающихся глубокими органическими изменениями пищевода (пептическая язва, стриктура и др.);
- при появлении дисфагии или одинофагии.

Патологическая анатомия

При НЭРБ отсутствие визуальных изменений СО дистальной части пищевода отнюдь не означает ее полного здоровья. При морфологическом исследовании простого (ка-

Рис. 14. Эрозивный рефлюкс-эзофагит.



тарального неэрозивного) рефлюкс-эзофагита, который является анатомическим субстратом НЭРБ, фиксируют дистрофические изменения кератиноцитов и межклеточный отек многослойного плоского неороговевающего эпителия. При катаральном эзофагите пласт неороговевающего многослойного эпителия может иметь обычную толщину. Часто выявляют его атрофию, а также участки гиперплазии, в частности базального слоя, занимающего до 10–15% толщины эпителиального пласта.

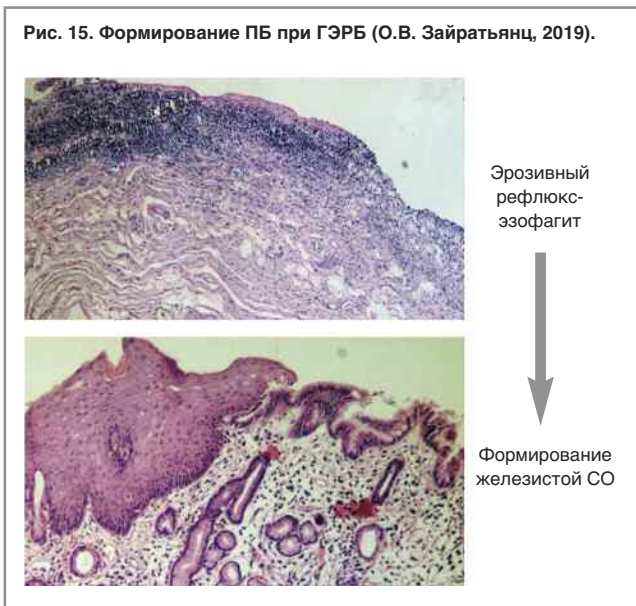
Патологическая анатомия эрозивной формы ГЭРБ включает 4 основные формы:

- 1) эрозивный (язвенный) рефлюкс-эзофагит;
- 2) язвенный рефлюкс-эзофагит с кровотечением, перфорацией;
- 3) стриктура пищевода;
- 4) железистая (цилиндроклеточная)/кишечная метаплазия – КМ (ПБ), аденокарцинома.

Наряду с дистрофическими некротическими изменениями эпителия в СО при эрозивной ГЭРБ в толще эпителия и субэпителиальном слое выявляют очаговые (как правило, периваскулярные), а местами диффузные лимфоцитарно-клеточные инфильтраты и скопления нейтрофильных лейкоцитов как проявления воспалительного процесса различных стадий и степеней активности (рис. 14, 15).

Сосудисто-стромальные сосочки и собственная пластинка также содержат воспалительную лейкоцитарную инфильтрацию различной интенсивности. Одновременно во всех слоях СО отмечаются нарушения микроциркуляции с

Рис. 15. Формирование ПБ при ГЭРБ (О.В. Зайратьянц, 2019).



гиперемией сосудов. Воспалительные, некротические или гиперпластические изменения могут распространяться и на пищеводные железы. В дне персистирующих язв и эрозий в СО пищевода отмечается разрастание рыхлой, а местами плотной волокнистой соединительной ткани (склероз). Выявление при гистологическом исследовании желудочной метаплазии многослойного плоского неороговевающего эпителия – появление цилиндрического (железистого) эпителия с железами кардиального или фундального (желудочного) типа не увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода. При обнаружении КМ с появлением «специализированного» железистого эпителия кишечного типа с бокаловидными клетками (хотя бы одной такой клетки в пределах биоптата) необходимо диагностировать ПБ (см. рис. 15).

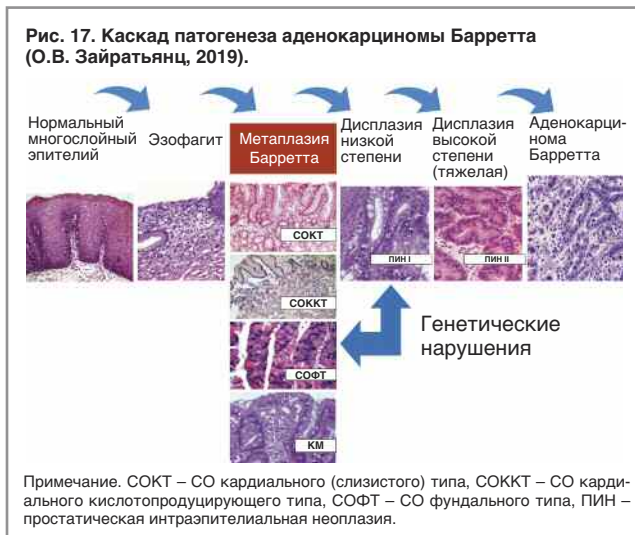
Осложнения

ПБ – осложнение ГЭРБ, основной фактор риска аденокарциномы пищевода (рис. 16). Риск развития аденокарциномы при ПБ в настоящее время составляет около 0,3–0,5% [10]. Примерно в 95% случаев аденокарциному пищевода диагностируют у больных с ПБ. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике аденокарциномы играют выявление и эффективное лечение ПБ.

ПБ – КМ эпителия СО дистальной части пищевода вследствие замещения плоского неороговевающего эпителия, разрушенного под длительным воздействием рефлюктата, «специализированным» цилиндрическим железистым эпителием. Изменения выявляются на протяжении ≥1 см выше пищеводно-желудочного соединения (ПЖС). КМ, выявленная при эндоскопии (например, при хромоэндоскопии) должна быть подтверждена при гистологическом исследовании биоптатов.

Патогномичных клинических симптомов ПБ нет. Прогрессирование ПБ прямо зависит от длительности заболевания и характера рефлюктата – примесь желчи суще-

Рис. 17. Каскад патогенеза аденокарциномы Барретта (О.В. Зайратьянц, 2019).



Примечание. СОКТ – СО кардиального (слизистого) типа, СОККТ – СО кардиального кислотопродукующего типа, СОФТ – СО фундального типа, ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия.

ственно увеличивает повреждающее действие гастродуоденального рефлюкса. При одновременной экспозиции соляной кислоты, желчных кислот и изолецитина в эпителии СО пищевода угнетается апоптоз и увеличивается активность протеинкиназ, инициирующих митогенную активность и пролиферацию клеток эпителия на пораженных участках пищевода.

С другой стороны, скорость развития каскада патогенеза аденокарциномы при ПБ генетически опосредована и также зависит от фенотипа пациента – образа жизни, привычек и других индивидуальных особенностей пациента. Показано, что риск развития аденокарциномы при ПБ выше у мужчин старше 50 лет с яркими симптомами ГЭРБ (рис. 17). К дополнительным факторам, увеличивающим риск аденокарциномы, относят:

- европеоидную расу;
- ГПОД;
- абдоминальное ожирение;
- курение;
- семейный анамнез ГЭРБ [10].

Напротив, риск развития аденокарциномы пищевода снижают:

- хеликобактерная инфекция;
- применение ИПП, НПВП и статинов [10].

Для врача-терапевта и гастроэнтеролога естественно считать, что диагностика аденокарциномы и дисплазии эпителия различных степеней, как и выявление КМ, относятся к презумпции морфолога. Однако при небольшой площади поражения принципиальное значение для успешной диагностики приобретает соблюдение стандартов Надлежащей клинической практики при ЭГДС и заборе биоптатов. Получение информативного материала при биопсии у пациентов с ПБ осложнено целым рядом индивидуальных особенностей заболевания:

1) мозаичностью цилиндроклеточной метаплазии СО пищевода (рис. 19);

Рис. 16. Место ПБ среди возможных источников развития аденокарцином пищевода (О.В. Зайратьянц, 2019).

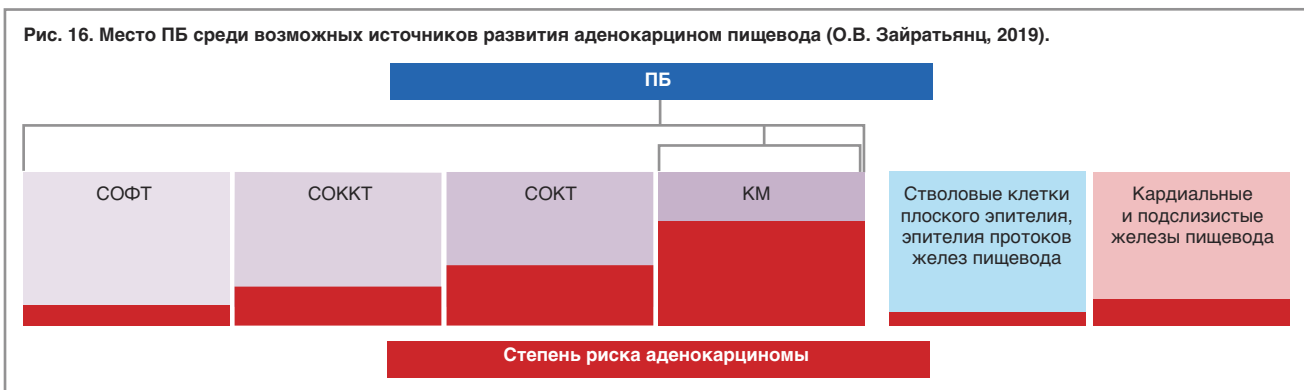
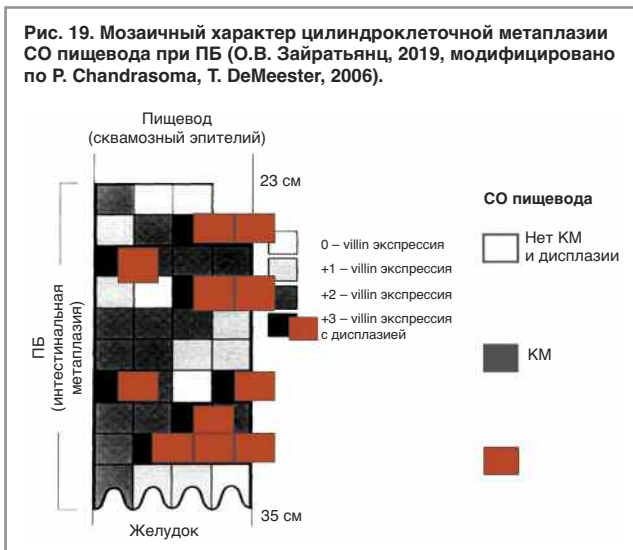


Рис. 18. Сравнительная эпидемиология аденокарциномы пищевода [11].



Рис. 19. Мозаичный характер цилиндроклеточной метаплазии СО пищевода при ПБ (О.В. Зайратьянец, 2019, модифицировано по Р. Chandrasoma, Т. DeMeester, 2006).



2) вариабельностью расположения Z-линии по отношению к ПЖС.

По данным О.В. Зайратьянца и соавт. (2011 г.), совпадение Z-линии (граница плоского и цилиндрического эпителия) с ПЖС, что всегда расценивалось как норма, встречается не более чем у 1/3 пациентов, не имевших диагноза ГЭРБ [12]. Исследуя 1127 аутопсий, авторы пришли к выводу, что в 71,5% Z-линия проксимальнее ПЖС. Другими словами, у этих больных имел место бессимптомный патологический рефлюкс в пищевод, вследствие чего плоский эпителий пищевода замещен на железистый, а в 4,3% уже была КМ. В 1,2% у больных со сниженной секреторной функцией желудка (рН=0) железистый эпителий распространялся на кардиальную часть желудка.

Для исключения ложноотрицательных результатов биопсии при ЭГДС необходимо описывать эндоскопическую картину и места забора материала для морфологического исследования в соответствии с Пражскими критериями диагностики ПБ (рис. 20). Кроме того, в соответствии с Сизлским протоколом забор биопсийного материала должен производиться через каждые 1–2 см и дополнительно из подозрительных участков СО (рис. 21).

ПБ необходимо исключать у любого больного с длительно текущей ГЭРБ, поскольку после развития КМ противокислотная терапия и антирефлюксные хирургические вмешательства не приводят к уменьшению риска аденокарциномы. Суммарный онкологический риск в каждом случае выявления ПБ необходимо оценивать индивидуально по совокупности данных: наличию предикторов, данных эн-

Рис. 20. Пражские критерии диагностики ПБ [13].

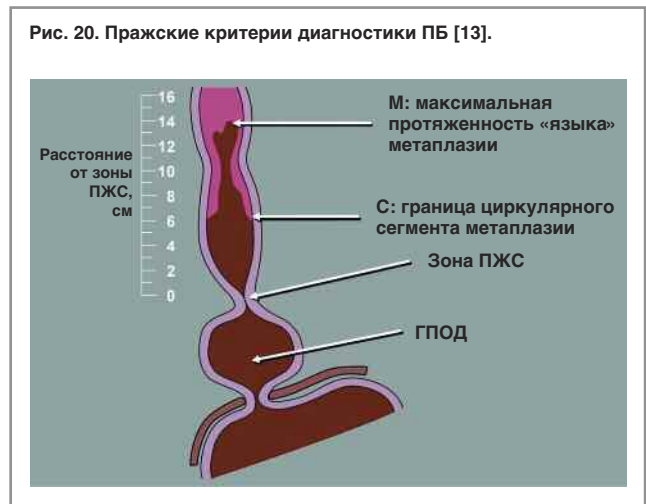
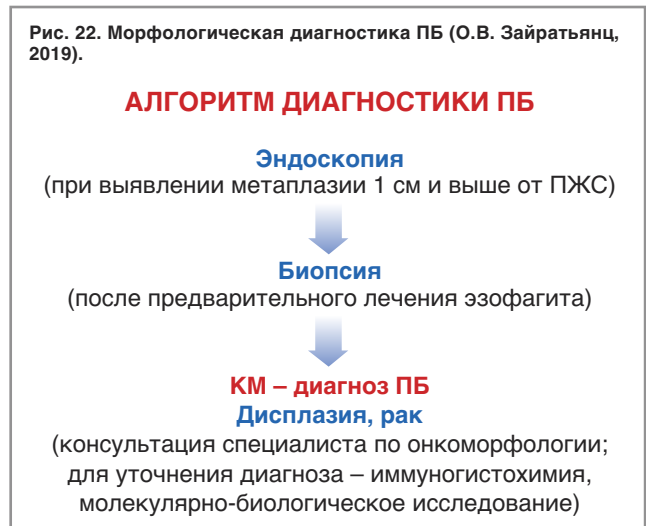


Рис. 21. Сизлский протокол (2000 г.) взятия биопсий при КМ и ПБ (О.В. Зайратьянец, 2019).



Рис. 22. Морфологическая диагностика ПБ (О.В. Зайратьянец, 2019).



доскопии, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований (рис. 22).

Внепищеводные осложнения

Нередко пациенты обращаются за медицинской помощью и начинают систематическую терапию, когда развиваются нарушающие качество жизни внепищеводные осложнения ГЭРБ (табл. 4). Более того, почти у 25% пациентов с ГЭРБ внепищеводные симптомы образуют ядро жалоб.

В 1892 г. Уильям Ослер первым описал приступы бронхиальной астмы (БА), при аспирации жидкого содержимого желудка в дыхательные пути и указал на роль стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода в развитии

Таблица 4. Внепищеводные симптомы ГЭРБ

Орофарингеальный синдром: воспаление носоглотки и подъязычной миндалины; развитие эрозий зубной эмали, кариеса, периодонтита; фарингита, ощущение кома в горле

Оториноларингологический синдром: ларингит, фарингит, синусит, ринит; язвы, гранулемы и полипы голосовых связок; средний отит, оталгии и осиплость голоса, дисфония

Боли в грудной клетке, не связанные с заболеваниями сердца: осложнение ГЭРБ, требующее проведения тщательного дифференциального диагноза с кардиальной болью

Коронарогенные боли в грудной клетке: рефлекторная стенокардия при рефлюксе

Бронхопульмональный синдром: приступы кашля, хронический рецидивирующий бронхит, бронхоэктазы, аспирационная пневмония, абсцессы легкого, неаллергическая БА

бронхоспазма. В течение последних десятилетий получены многочисленные доказательства взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)/БА и ГЭРБ (рис. 23).

Согласно данным Монреальского глобального консенсуса (2006 г.) персистирующие кашель, ларингит, БА, эрозии зубной эмали могут быть с высокой вероятностью ассоциированы с ГЭРБ. Связь этих симптомов с ГЭРБ тем более вероятна, если они возникают на фоне типичных симптомов рефлюкса, развиваются после переиздания, употребления алкоголя, в положении лежа, ночью или рано утром, а также если одышка усугубляется после приема теофиллина. В то же время связь с ГЭРБ таких состояний, как хронический фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий отит, в настоящее время нельзя считать установленной.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ГЭРБ принадлежит рубрике К.21 – ГЭР, а его пищеводные осложнения – рубрике К.22 – Другие болезни пищевода:

- К21.0 – ГЭР с эзофагитом (рефлюкс-эзофагит).
- К21.9 – ГЭР без эзофагита.
- К22.1 – Эрозия и язва пищевода:
 - без уточнения диагноза;
 - вызванная химическими веществами, лекарственными средствами и медикаментами, грибковая, пептическая;
 - язвенный эзофагит.
- К22.2 – Непроходимость пищевода:
 - перепонка пищевода (приобретенная);
 - компрессия пищевода;
 - сужение пищевода;
 - стеноз пищевода;
 - стриктура пищевода.
- К22.7 ПБ:
 - болезнь;
 - синдром.

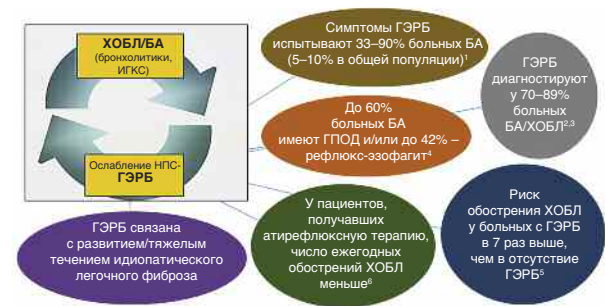
Важно помнить, что нарушения строения пищевода (ГПОД, короткий пищевод, недостаточность кардии) классифицируются под собственными кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра. В частности, ГПОД шифруется под кодом К44. – Диафрагмальная грыжа. В этих случаях при формулировке диагноза ГЭРБ указывают в рубрике осложнения или непосредственно после кода, шифрующего этиологию рефлюкс-эзофагита. Аденокарцинома пищевода шифруется кодами С15 – Злокачественное новообразование пищевода и, как любое злокачественное новообразование, в клиническом диагнозе всегда расценивается как основное заболевание (рис. 18).

Медицинская помощь пациентам

Согласно Монреальскому консенсусу диагноз ГЭРБ может быть установлен при выявлении как минимум 1 из 3 критериев [3]:

- только на основании выявления типичных симптомов;
- при инструментальном подтверждении рефлюкса содержимого желудка в пищевод: при рентгенографии,

Рис. 23. Взаимосвязи ХОБЛ/БА и ГЭРБ.



Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды. ¹T. DeMeester (1990 г.). ²J. Parsons, J. Mastronarde (2010 г.). ³A. Lee (2015 г.). ⁴Ю.В. Васильев (2005 г.). ⁵T. Sakae (2013 г.). ⁶I. Rascon-Aguilar (2006 г.)

Рис. 24. Первичное обследование пациента с вероятной ГЭРБ.



мониторировании pH пищевода, пищеводной манометрии при наличии типичных/атипичных симптомов или осложнений;

- при выявлении изменений со стороны СО пищевода, в том числе – у пациентов без характерных для ГЭРБ симптомов (при ЭГДС, гистологическое или электронно-микроскопическое исследование биоптата СО пищевода).

Таким образом, необходимые данные для вероятного диагноза ГЭРБ могут быть доступны врачу любой специальности (рис. 24).

Изжога – главный и высокодостоверный критерий диагностики ГЭРБ (чувствительность – 87%, специфичность – до 75%). Необходимо установить характер и частоту возникновения изжоги, боли в грудной клетке, регургитации и внепищеводных симптомов: 1 раз в месяц, 1 или более раз в течение недели либо несколько раз в день. У пациентов старшего возраста, несмотря на кажущуюся типичность жалоб, необходимо исключить стенокардию. На коронарный генез жалоб указывают их связь с физической, эмоциональной или климатической нагрузкой, уменьшение жалоб при приеме нитратов или β-адреноблокаторов, наличие анамнеза ишемической болезни сердца. В свете дифференциального диагноза каждому пациенту с изжогой и ретро-стеральной болью необходимо задать ряд вопросов (или предложить заполнить аналогичную анкету), помогающих структурировать симптомы и выявить факторы высокого риска ГЭРБ (табл. 5).

Для оценки тяжести течения ГЭРБ целесообразно предложить опросник GIS (табл. 6).

Пациенты, у которых при первичном опросе и физикальном исследовании выявлены симптомы, часто встречающиеся при злокачественных новообразованиях («тревожные» симптомы, «красные флаги»), должны быть срочно госпитализированы для проведения онкопоиска или не менее срочно обследованы в амбулаторных условиях (табл. 7) [1, 4].

Таблица 5. Вопросы врача пациенту с подозрением на ГЭРБ

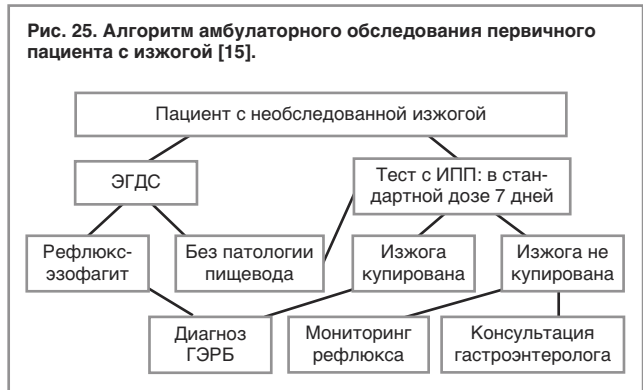
- Когда появилась боль или изжога?
- Является ли боль/изжога постоянной или прерывистой?
- Беспокоит ли боль/изжога ночью и в положении лежа?
- Носит ли боль/изжога «голодный» характер и как меняется при приеме пищи?
- Какие еще жалобы, ассоциированные с глотанием, вас беспокоят?
- Беспокоит ли тошнота или рвота, каким содержимым?
- Какова ваша масса тела?
- Есть ли у вас заболевания легких?
- Болели ли ваши родители язвенной болезнью?
- Обращались ли вы за помощью к гастроэнтерологу?
- Проводили ли вам ранее ЭГДС?
- Наблюдаетесь ли вы у кардиолога, и был ли у вас инфаркт миокарда?
- Как часто вы принимаете ацетилсалициловую кислоту (Аспирин, Аспирин Кардио) и другие (какие) обезболивающие средства, теофиллин?
- Курите ли вы?
- Сколько кофе и чая (какого) употребляете в сутки?
- Что применяете, чтобы уменьшить выраженность симптомов?
- Пробовали ли вы принимать антациды и другие противокислотные средства?

Согласно консенсусу клинических рекомендаций пациентам молодого возраста с типичными жалобами и не имеющим тревожных симптомов при первичном обращении к терапевту нет необходимости срочно назначать ЭГДС. Таким больным необходимо установить предположительный диагноз ГЭРБ и на 7 дней назначить пробную терапию ИПП в стандартной дозировке (рис. 25).

При отсутствии эффекта от 7-дневной терапии ИПП пациент должен быть направлен к гастроэнтерологу. Такой алгоритм для «первичного» пациента с ГЭРБ сегодня поддерживается большинством профессиональных ассоциаций гастроэнтерологов, поскольку:

- 1) избавляет пациента от повторных, не показанных и затратных исследований;
- 2) позволяет в самом начале лечения избежать ошибок (неэффективности или рефрактерности к противокислотной терапии); табл. 8.

Однако тест с ИПП нельзя рассматривать как универсальный для выявления пациентов с ГЭРБ, поскольку он может оказаться положительным при любой патологии, ассоциированной с гиперацидностью, хроническом панкреатите и злокачественных новообразованиях желудка [16].



Также предложен «альгинатный тест» (Д.С. Бордин и соавт., 2010), обладающий высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), который значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику ГЭРБ. Пациенту предлагается прием 20 мл суспензии Гевискона при выраженной изжоге, и быстрое устранение симптома дает основание врачу поставить этот диагноз. Сохранение или неполное купирование изжоги является поводом для углубленного инструментального обследования больного.

Таким образом, «первичному» пациенту с изжогой при отсутствии положительной динамики типичных симптомов ГЭРБ после 7 дней терапии ИПП (что само по себе свидетельствует о тяжелом эзофагите), пациенту с высоким риском осложнений ГЭРБ или наличием симптомов «красного флага» ЭГДС должна быть обязательно проведена [1, 4, 8].

Лечение пациентов

Цели лечения варьируют в зависимости от тяжести течения и наличия осложнений ГЭРБ [1, 4]:

- устранение симптомов, борьба с рефлюксом, улучшение качества жизни;
- при эрозивном/язвенном эзофагите – заживление эрозий и предупреждение осложнений;
- у пациентов с ПБ основной целью является профилактика прогрессирования КМ и развития дисплазии;
- диагностика и направленное лечение внепищеводных осложнений.

Таблица 6. Шкала GIS – шкала оценки тяжести течения ГЭРБ [14]

На прошлой неделе...		Ежедневно	Часто	Иногда	Никогда
1	Как часто вы испытывали следующие симптомы: а) боль в грудной клетке или за грудиной б) жжение в грудной клетке или за грудиной в) регургитацию или кислый вкус во рту г) боль или жжение в верхней части живота д) боль в горле или осиплость голоса, связанные с рефлюксом?				
2	Как часто изжога или другие симптомы рефлюкса нарушали ваш сон?				
3	Как часто из-за симптомов рефлюкса вам приходилось отказываться от любимой еды или напитков?				
4	Как часто из-за симптомов рефлюкса ваша деятельность была недостаточно продуктивной?				
5	Как часто вам приходится принимать лекарства (например, Алмагель, Маалокс и др.) кроме тех, которые назначены врачом?				

Таблица 7. «Красные флаги» у пациента с вероятной ГЭРБ

- Торпидная изжога и регургитация >3 мес с сильной/ночной изжогой
- Симптомы сохраняются после 2 нед лечения ИПП
- Впервые возникшая изжога или регургитация в возрасте 45–55 лет
- Дисфагия или одинофагия
- Симптомы или признаки желудочно-кишечных кровотечений: кровавая рвота и мелена, железодефицитная анемия
- Симптомы или признаки ларингита: охриплость, одышка, кашель, душье
- Необъяснимая потеря массы тела
- Упорная тошнота, рвота и/или диарея
- Кардиальные симптомы: боль в груди, иррадиация в плечо, руку, шею или челюсть, нехватка дыхания, потливость
- Симптомы у беременных женщин или кормящих матерей

Таблица 8. Качество и убедительность клинических рекомендаций по первичной диагностике и лечению пациента с вероятной ГЭРБ [8]

	Рекомендации	GRADE
1	Предположительный диагноз ГЭРБ может быть установлен на основании типичных симптомов изжоги и регургитации. В таких случаях рекомендуется эмпирическое лечение ИПП	1B
2	Пациенты с некардиальной болью в груди и подозреваемой ГЭРБ должны пройти диагностическое обследование перед лечением	2B
	Кардиальная причина боли в грудной клетке должна быть исключена перед началом гастроэнтерологического исследования	1C
3	Рентгеноконтрастное исследование не следует выполнять для диагностики ГЭРБ	1A
4	Верхняя эндоскопия (ЭГДС) не является необходимой при наличии типичных симптомов ГЭРБ. Эндоскопия рекомендуется при наличии симптомов тревоги и для скрининга пациентов с высоким риском осложнений. Повторная эндоскопия не показана пациентам без ПБ при отсутствии новой симптоматики	1B
5	В повседневной практике не рекомендуется биопсия дистальных отделов пищевода для целенаправленной диагностики ГЭРБ	1B
6	Скрининг инфекции <i>Helicobacter pylori</i> не рекомендуется при ГЭРБ. Эрадикация этой инфекции не требуется в рутинной практике в качестве составной части антирефлюксной терапии	1C

Рис. 26. Коррекция образа жизни пациента с ГЭРБ.



Рис. 27. Препараты для лечения ГЭРБ.



У всех указанных категорий пациентов с ГЭРБ важнейшим условием эффективного лечения считается коррекция образа жизни (рис. 26).

При обострении ГЭРБ назначают дробное питание + стол №4 и вплоть до эпителизации дефектов – стол №1 по Певзнеру. В период ремиссии какая-либо специальная диета для пациентов с ГЭРБ отсутствует, хотя и имеется целый ряд принципиальных ограничений в режиме питания и составе рациона.

В целом при ГЭРБ необходимо:

- прекращение или ограничение приема алкоголя и газированных напитков;
- исключение острой, очень горячей или холодной пищи;
- ограничение по объему принимаемой пищи (регулярный прием пищи малыми порциями 3–4 раза в день);
- исключение еды всухомятку, приема большого количества жидкости во время еды, приема пищи на ночь (менее чем за 2 ч до сна), «перекусов» перед сном и ночью, приема пищи лежа, положения лежа после еды;
- отказ или ограничение жирной пищи и продуктов, вызывающих газообразование: майонеза, кофе, шоколада, зеленого лука и чеснока, мяты, томатов, цитрусовых, кислых фруктовых соков и др.;
- включение в рацион продуктов, обладающих низкой кислотностью или щелочным рН: нежирной сметаны, молока, творога, паровых омлетов, отварного мяса, рыбы, птицы, белого хлеба и пр.

Для лечения ГЭРБ применяют системные (ИПП и H₂-блокаторы) и действующие местно (невсасывающиеся и всасывающиеся антациды), альгинаты противокислотные препараты и дополнительные (адьювантные) средства: прокинетики, препараты висмута, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), ребамипид и нейротропные средства (рис. 27).

Противокислотные препараты Ингибиторы протонной помпы

Ядром фармакотерапии ГЭРБ являются ИПП (ингибиторы H⁺, K⁺-АТФазы). ИПП надежно блокируют секрецию HCl в теле желудка, уменьшая повреждающее действие кислого желудочного содержимого на СО пищевода при ГЭР. Обеспечивая выраженное и продолжительное подавление базальной и стимулированной желудочной секреции, в 90–96% случаев препараты приводят к заживлению пораженных участков пищевода после 6–8 нед лечения [1, 4]. ИПП применяют для проведения основной (не менее 4–8 нед) и поддерживающей терапии (6–12 мес). Критерий эффективности лечения – стойкое устранение симптомов.

Основным условием эффективного лечения ИПП является длительный прием препарата в дозировке, необходимой для достижения оптимального для заживления поврежденных уровня рН в желудке (табл. 9).

Важно помнить, что у любого из препаратов ИПП способность к подавлению кислотной продукции зависит от суточной дозы препарата, что особенно важно в начале лечения (табл. 10). С другой стороны, увеличение разовой/суточной дозы ИПП с целью достижения большей эффективности также нецелесообразно, поскольку не приводит к увеличению биодоступности, но может стать причиной неблагоприятных побочных эффектов, особенно при комбинированной терапии у коморбидных больных.

При ГЭРБ целевой уровень рН, а значит, и суточная доза ИПП определяются клинико-эндоскопической формой и тяжестью эзофагита и наличием внепищеводных осложнений (табл. 11). При медленном заживлении эрозий или внепищеводных проявлениях ГЭРБ назначают удвоенную дозу ИПП и увеличивают продолжительность лечения (12 нед и более) [1, 4].

Кислотозависимые заболевания	Необходимый для излечения уровень pH в теле желудка
Желудочно-кишечное кровотечение	6
ГЭРБ с внепищеводными проявлениями	6
Антихеликобактерная терапия с применением антибиотиков	5
Эрозивная ГЭРБ	4
НПВП-гастропатия	4
Функциональная диспепсия	3
Поддерживающая терапия ГЭРБ	3

Препарат	Максимальная дозировка, разрешенная, мг	
	для однократного приема	существующие дозировки препарата в лекарственных формах
Омепразол	40	10, 20, 40
Лансопризол	30	15, 30
Пантопризол	40	40
Рабепразол	20	10, 20
Эзомепразол	40	20, 40

В настоящее время максимальные разовые дозы препаратов ИПП установлены, и в большинстве случаев эти же дозы достаточны для стартовой терапии ГЭРБ [18, 19]. ИПП в стандартных дозах являются рецептурными препаратами. Без рецепта продаются лекарственные формы с низким содержанием ИПП: омепразол 10 мг, рабепразол 10 мг (см. табл. 10).

При длительном приеме ИПП у 1/10–1/100 пациентов могут возникать жалобы на головную боль, боль в животе, запор, диарею, метеоризм и тошноту [20]. У пожилых может нарушиться всасывание витамина В₁₂, железа, кальция, магния, что, в свою очередь, способно потенцировать остеопороз [21–25]. Имеются данные, что «защелачивание» верхних отделов ЖКТ при длительном приеме ИПП может стать причиной избыточного бактериального роста в тонкой кишке и как следствие – играть роль в развитии:

1) пневмоний, вызванных транслокацией условно-патогенной кишечной микрофлоры и псевдомембранозного колита у пожилых [26];

2) бактериального перитонита при циррозе печени [27].

Отдельной проблемой как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности лечения остается выбор ИПП у коморбидных пациентов с ГЭРБ, получающих комбинированную лекарственную терапию различной направленности. Доказано, что уменьшение кислотности при приеме ИПП может нарушать pH-зависимый транспорт (биодоступность) и потребовать коррекции режима лечения дигоксина, некоторых противогрибковых (интраконазол, кетоконазол) и антиретровирусных препаратов [25].

В целом частота клинически значимых неблагоприятных эффектов ИПП невысока, и польза от назначения ИПП значительно превышает риски, ассоциированные с лече-

нием. Тем не менее при длительном назначении некоторых ИПП в рамках комбинированной фармакотерапии необходимо помнить о возможности неблагоприятных побочных эффектах, но не ИПП, а одновременно принимаемых препаратов, с которыми у ИПП возникает риск нежелательного фармакогенетического взаимодействия на уровне транспорта из ЖКТ или первичного метаболизма. Все ИПП подвергаются метаболизму системой микросомального окисления в печени CYP 450 (I фаза метаболизма в печени). При этом участие изоферментов CYP2C19, 3A4, 2D6 в метаболизме ИПП значительно различается. Метаболизм омепразола и эзомепразола происходит преимущественно при помощи CYP3A4, а лансопризола и пантопризола – при помощи CYP2C19. Рабепразол – единственный из препаратов этого класса, который в минимальной степени метаболизируется посредством изоферментов CYP2C19, 3A4, 2D6. 80% попавшего в плазму крови рабепразола метаболизируется неферментативно с образованием тиоэфира. Таким образом, биодоступность и противокислотное действие всех ИПП, кроме рабепразола, зависят от:

- 1) генетически заложенной активности CYP2C19/CYP3A4;
- 2) индукции их активности, приобретенной в течение жизни, в том числе под влиянием предшествовавшего приема ИПП или других препаратов, входящих в состав комбинированной терапии коморбидных заболеваний.

Кроме того, омепразол, эзомепразол и их метаболиты при длительном применении ингибируют необходимый для их собственного метаболизма CYP2C19, уменьшая собственный клиренс. В результате метаболизм поступающих в плазму омепразола/эзомепразола осуществляет только CYP3A4, что увеличивает биодоступность и затрудняет безопасное дозирование препаратов (табл. 12).

Омепразол и эзомепразол по аналогичному механизму способны увеличивать плазменную концентрацию лекарств, метаболизируемых CYP2C19 и CYP3A4: диазепам, циталопрам, имипрамина, кломипрамина, варфарина, дигоксина и др. (табл. 13).

ИПП также способны нарушать транспорт ряда препаратов из кишечника в гепатоцит и гепатоцита в системный кровоток посредством блокады транспортного гликопротеина-P (MDR1). С помощью такого механизма ИПП уменьшают, при одновременном применении снижают клиренс дигоксина, нифедипина, кетоконазола, амитриптилина [29, 30].

С другой стороны, при длительном применении целый ряд препаратов: амиодарон, азитромицин, антагонисты кальция, аторвастатин, кетоконазол, глюкокортикоиды, клопидогрел, кларитромицин, метронидазол, рифампицин, формотерол, салметерол, Сиалис, теofilлин, хинидин, пероральные контрацептивы, фентанил – индуцируют активность CYP3A4, и он начинает более активно метаболизировать ИПП, нивелируя их антисекреторное действие. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP 450, – рабепразол, поэтому его клинический эффект и безопасность лечения предсказуемы. Хорошо зарекомендовал себя препарат Разо (Доктор Реддис, Индия), прошедший все необходимые испытания, доказавший фармакологическую эквивалентность оригинальному препарату и входящий в Orange book, США.

ГЭРБ, эрозивный эзофагит: А, В	ГЭРБ, эрозивный эзофагит: С, D	ГЭРБ, лечение после заживления 26–52 нед	НЭРБ	
Основной курс – 4 нед	Основной курс – 8 нед	При наличии осложнений	При неосложненном течении	Без указаний на наличие эрозивного эзофагита в анамнезе
Омепразол 40 мг или Рабепразол 20 мг или Лансопризол 60 мг 1 раз в сутки		Омепразол 20 мг или рабепразол 10 мг или лансопризол 30 мг 1 раз в сутки. Возможен прием «по требованию»		

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



Гевискон® – единственный альгинат* на российском рынке в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита.¹ По результатам исследований альгинаты более эффективны для лечения симптомов ГЭРБ, чем антациды.²



Гевискон® Двойное Действие в течение 3-х минут образует в желудке защитный барьер, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса на период до 4-х часов.³

* Среди препаратов группы A02A «Антациды, противоязвенные препараты и препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике. По данным ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», декабрь 2019 года

¹ По данным с официального сайта ГРЭС grls.rosminzdrav.ru (дата посещения 24.04.2020).

² Д. А. Лейман, Б. П. Рифф, С. Морган, Д. К. Мец, Г. В. Фальк, Б. Френч, К. А. Умшайд, Д. Д. Льюис, Альгинатная терапия - эффективное лечение симптомов ГЭРБ: систематический обзор и метаанализ, Болезни пищевода, том 30, Выпуск 5, май 2017 г., страницы 1–9.

³ Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь (мятная) от 16.09.2019.

Гевискон® Двойное Действие; суспензия для приема внутрь, таблетки жевательные. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. **Способ применения и дозы:** Суспензия: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10–20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Таблетки: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомы сохраняются, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; детский возраст до 12 лет.

Меры предосторожности: В 20 мл суспензии содержание натрия составляет 255,76 мг. Учитывать при необходимости соблюдения диеты с ограниченным содержанием соли, например, при застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности легкой степени тяжести. В 20 мл суспензии содержится 260 мг кальция. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и мочекаменной болезни с образованием кальций-оксалатных камней. Препарат содержит в составе антациды, которые могут маскировать симптомы серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возможно снижение эффективности препарата у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока. Побочное действие: анафилактические реакции, крапивница, респираторные эффекты (бронхоспазм). Прием больших количеств карбоната кальция может вызвать алкалоз, гиперкальциемия, состояние кислотного рикошета, молочно-щелочной синдром, запор. Эти состояния обычно возникают при передозировке. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ: ЛП-001537; ЛП-001624. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. **Дата выхода рекламы:** май 2020 г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам

Реклама

Таблица 12. Биодоступность ИПП и активность CYP2C19 [28].

ИПП	Биодоступность ИПП изменяется при его повторном введении (торможение CYP2C19)	Биодоступность ИПП зависит от полиморфизма гена CYP2C19
Эзомепразол	Да++	Да
Омепразол	Да+	Да
Пантопразол	Нет	Да
Лансопразол	Нет	Да
Рабепразол	Нет	Нет

Важно помнить, что применение ИПП ограничено при беременности и у детей. ГЭРБ – основная причина изжоги в I триместре беременности (почти у 50% беременных). В большинстве случаев причина изжоги – гипотензия НПС вследствие увеличения давления в брюшной полости, замедления моторики и снижения тонуса ЖКТ на фоне вызванной беременностью гиперэстрогемии и прогестеронемии. Для уменьшения и коррекции изжоги в I триместре беременности целесообразно:

- принять меры к уменьшению внутрибрюшного давления: нормализация стула, снижение газообразования, употребление желчегонных растительных и кислоломочных продуктов;
- при упорной изжоге в качестве препаратов выбора применение невоссывающихся антацидов – Маалокс, Фосфалюгель;
- при неэффективности терапии антацидами применение омепразола или эзомепразола (при условии доминирования пользы от лечения над потенциальным риском эмбриотоксичности) в низких дозах – 10–20 мг/сут.

Эзомепразол также единственный из ИПП разрешен к применению у детей с 1 года жизни, а рабепразол – с 12 лет. Остальные ИПП к применению в детской практике не разрешены.

Антациды

Антациды – симптоматические лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудочного содержимого вследствие химической нейтрализации соляной кислоты в полости желудка и просвете пищевода.

Современные антациды обладают необходимыми свойствами для немедленной коррекции симптомов рефлюкс-эзофагита: быстро купируют изжогу, боль и отрыжку. Невоссывающиеся антациды способны защищать СО пищевода от непосредственного контакта с желчными кислотами и лизолецитином при рефлюксе дуоденальным содержимым. Кислотонейтрализующая активность невысока, а длительность эффекта всасывающихся антацидов не превышает 1,5–2 ч. У невоссывающихся антацидов, содержащих суспензию алюминиево-магниевых солей (Маалокс, Алмагель, Гастал), буферная емкость и кислотонейтрализующая активность значительно выше, а длительность эффекта достигает 2,5–4 ч. Некоторые из невоссывающихся антацидов (сукральфат, Фосфалюгель) не обладают высокой кислотонейтрализующей активностью, однако оказывают выраженное обволакивающее действие. Все антациды – это безрецептурные препараты. Однако их применение также может быть сопряжено с развитием побочных эффектов. Растворимые (всасывающиеся) антациды (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция и магния) приводят к рикошетной стимуляции кислотообразования и могут стать причиной системного алкалоза, в связи с чем их применение должно быть ограничено кратковременной коррекцией изжоги. Препараты, содержащие соли алюминия и висмута при длительном применении в больших дозах, могут проявлять нейротоксичность.

Особое место занимают препараты, содержащие комбинацию быстродействующего всасывающегося антацида

Таблица 13. Фармакокинетический профиль лекарственного взаимодействия ИПП [29]

Препарат	Омепразол	Эзомепразол	Пантопразол	Рабепразол
CYP2C19				
Диазепам	↑	↑	↔	↔
Фенитоин	↑	↑	↔	↔
Ворикоказол	↑	↑	?	?
Варфарин (R-варфарин)	↑ Контроль МНО	↑ Контроль МНО	↔ Контроль МНО	↔
Цизаприд	↑	↑	?	?
Напроксен	↔	↔	↔	↔
Клопидогрел	↓	↓	↓	↓
Нелфинавир	↓	↓	↔	↔
CYP3A4				
Кларитромицин	↑	↑	↔	↑
Ворикоказол	↑	↑	?	↔
Циклоспорин	↔	?	↔	↔
Хинидин	↔	↔	↔	↔
Эстрадиол	↔	↔	↔	↔
Атазанавир	↓	↓	↔	↔
Нелфинавир	↓	↓	↔	↔
P-гликопротеин				
Дигоксин	↑↑	↑↑	↔	↑

Примечание. ↑ – увеличение плазменной концентрации, ↓ – уменьшение плазменной концентрации, ↔ – значимого взаимодействия нет, ? – нет данных, МНО – международное нормализованное отношение.

(обычно – карбонатов кальция и натрия) с солями альгиновой кислоты (Гевискон) [31]. Помимо кислотонейтрализующего потенциала альгинат при взаимодействии с желудочным соком образует «пенистый плотик», механически преграждающий путь рефлюксу содержимого из желудка в пищевод. Создавая защитный барьер между желудком и пищеводом, альгинаты значительно уменьшают количество рефлюксов и суммарную длительность низкого рН в пищеводе и могут рассматриваться как средства патогенетической направленности (рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, 2017) [4, 31, 32]. Альгинаты принимают по 10 мл 3–4 раза в день через 30–40 мин после еды и 1 раз на ночь вплоть до стойкого купирования симптомов ГЭРБ, а далее – в режиме «по требованию».

Показана клиническая целесообразность комбинации ИПП и альгинатсодержащих антацидов при инициальной терапии ГЭРБ для достижения быстрого клинического эффекта у больных эндоскопически негативной формой ГЭРБ, что позволяет обеспечить полное купирование симптомов и отсутствие изжоги у достоверно большего числа пациентов [33].

Прокинетики

Прокинетики (домперидон, тримедат, итоприд) увеличивают тонус НПС, ускоряют эвакуацию из желудка, улучшают координацию антрально-дуоденальной моторики. Прокинетики применяют в комплексной терапии ГЭРБ совместно с ИПП.

Домперидон – антагонист периферических дофаминовых D₂-рецепторов. Не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому практически лишен побочных действий, характерных для метоклопрамида. Домперидон назначают по 10 мг 3 раза в день за 30 мин до еды и 1 раз на ночь. Длительность применения домперидона у пациентов с ишемической болезнью сердца не должна превышать 7 дней, в течение которых такой пациент должен находиться под врачебным контролем.

РАЗОбратиться с кислотой без компромиссов

Результат

Высокая частота заживления эрозий пищевода и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ на рабепразоле¹ (например, РАЗО[®])

Защита

Рабепразол ИПП выбора у полиморбидных пациентов (минимальный риск межлекарственных взаимодействий)¹

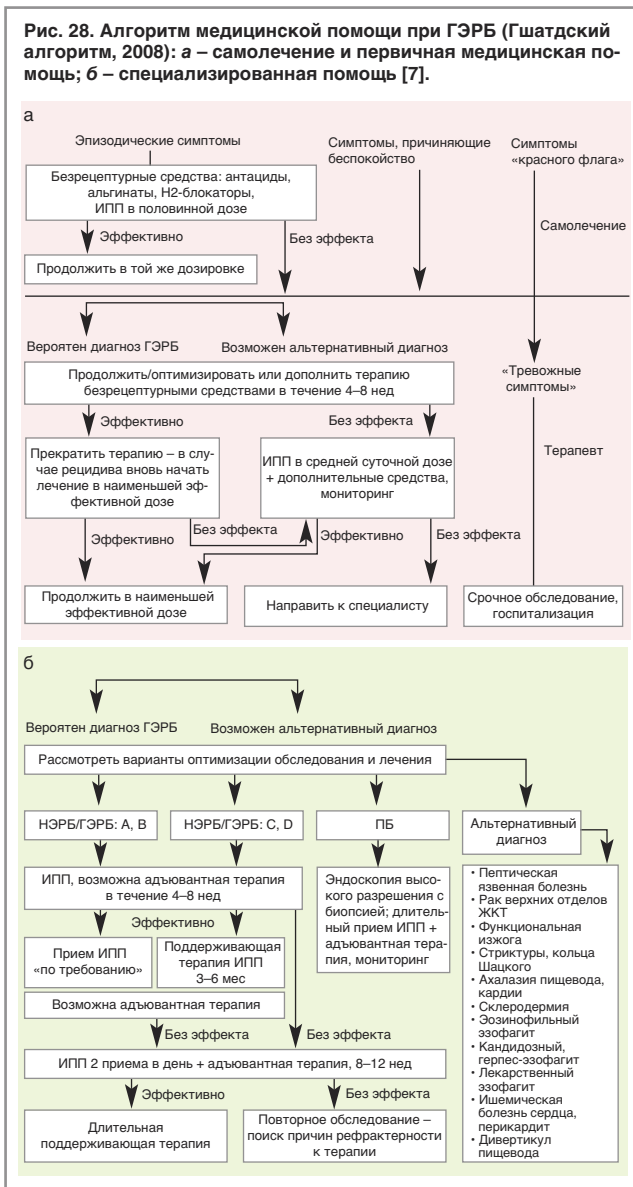


1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Согласно данным базы ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», средняя розничная цена за 1 таблетку лекарственного препарата РАЗО[®] в июле 2020 года составила 17 рублей.



17
рублей
за таб²



пепт) и специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог); рис. 28.

Однако уже в 2013 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация предложила в эту трехуровневую программу включить и фармацевтическое консультирование. Всемирная гастроэнтерологическая организация выпустила Глобальные практические рекомендации для оказания медицинской помощи пациентам с распространенными гастроэнтерологическими симптомами, такими как изжога, запор, метеоризм и абдоминальная боль/дискомфорт (WGO Global Guidelines Common GI symptoms, 2013). В глобальных практических рекомендациях «Ведение частых желудочно-кишечных симптомов в общей популяции» для оказания адекватной и экономически обоснованной медицинской помощи «первичному» пациенту с указанными симптомами предложен так называемый каскадный принцип [4], который включает 4 уровня организации лечения: самолечение, фармацевтическое консультирование, амбулаторную медицинскую помощь (врач общей практики/терапевт), специализированную медицинскую помощь (гастроэнтеролог, хирург, онколог). На каждом уровне каскада лечения терапевтические цели остаются прежними, но меняются методы лечения и обеспечивающие их ресурсы:

- выявление симптомов «красного флага»;
- мультитаргетное воздействие;
- коррекция стиля жизни и питания;
- в общей практике минимизация применения лекарств на основе национальных регистров и протоколов с ориентацией на доступные для пациента средства;
- в практике специализированной помощи ориентация лекарственной терапии на «золотой стандарт» клинических рекомендаций.

В Глобальных рекомендациях также уточнен алгоритм медицинской помощи «первичному» пациенту с изжогой и пациенту с уже установленным диагнозом ГЭРБ (рис. 29).

Примечание

Причины неэффективного лечения ГЭРБ

Данные клинических исследований свидетельствуют о высокой частоте рецидивов эрозивного рефлюкс-эзофагита в течение года после успешно проведенного курсового лечения с достигнутой клинико-эндоскопической ремиссией. У подавляющего большинства больных возврат к исходной стадии эзофагита развивается уже через 6 мес после окончания лечения. Нередко низкую эффективность к проводимой терапии ИПП – потенциальную рефрактерность – выявляют уже в первые недели лечения.

Рефрактерное течение ГЭРБ означает отсутствие или неполный ответ пациентов с ГЭРБ на лечение ИПП в стандарт-

Итоприд – антагонист периферических дофаминовых рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы. Увеличивает тонус НПС, ускоряет опорожнение желудка и восстанавливает антродуоденальную координацию. Кроме того, препарат стимулирует как перистальтику, так и сегментарные сокращения кишечника. Суточная доза итоприда – 150 мг: по 50 мг 3 раза в сутки, внутрь, за 20–30 мин до еды.

Тримебутин – агонист периферических μ -к-, δ -опиоидных рецепторов ЖКТ. Обладает особым балансирующим влиянием на моторику ЖКТ, увеличивает тонус НПС, ускоряет опорожнение желудка и восстанавливает антродуоденальную координацию, уменьшает висцеральную гиперчувствительность. Является препаратом первого выбора при функциональных заболеваниях ЖКТ. Суточная доза тримебутина 600 мг по 200 мг 3 раза в день или по 300 мг 2 раза в день в комбинации с ИПП.

При сочетании ГЭРБ с дуоденогастральным рефлюксом и рефлюкс-гастритом показано назначение УДХК.

Отвечая на рост социальной значимости и экономических затрат на лечение ГЭРБ, Европейское общество гастроэнтерологов в 2008 г. предложило новый европейский алгоритм организации медицинской помощи пациентам с ГЭРБ. Новый алгоритм, в отличие от предыдущих рекомендаций, с целью увеличения эффективности лечения и одновременно оптимизации ресурсов здравоохранения предложил выделить 3 уровня оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичная медицинская помощь (тера-

ной дозе на протяжении 8 нед. В целом доля ГЭРБ, рефрактерной к консервативному лечению, достигает 40% всех случаев ГЭРБ. Необходимость в повторных приемах антацидов в течение дня возникает у 29–50% пациентов с ГЭРБ. Среди причин рефрактерного течения ГЭРБ лидирует низкая приверженность терапии ИПП. По данным опросов 42,1% всех больных ГЭРБ в режиме монотерапии самостоятельно начинают прием препаратов дополнительного действия (антациды, прокинетики, H₂-блокаторы), способных нивелировать симптомы, но неэффективных в достижении стойкой ремиссии [34]. Определенную роль в развитии рефрактерности к лечению играет недостаточная эффективность первых поколений ИПП вследствие лекарственного взаимодействия при комбинированной фармакотерапии. У пациентов с ожирением основной причиной рефрактерности ГЭРБ являются частые ночные рефлюксы, а также недиагностированная недостаточность кардии и ГПОД.

Возможности преодоления резистентности к терапии пациентов с ГЭРБ:

- немедикаментозная коррекция: соблюдение общего режима и диеты;
- правильный прием препаратов ИПП: строго за 30 мин до завтрака (ИПП наиболее эффективны в период активации париетальных клеток пищи);
- комбинированное лечение пациентов с рефрактерной НЭРБ: при сохранении симптомов на фоне однократного приема ИПП рекомендуется дополнительно назначать антациды и альгинаты [33];
- при лечении пациентов с рефрактерным эрозивным рефлюкс-эзофагитом целесообразно перейти на ИПП последних поколений, например рабепразол;
- ИПП последних поколений принимать дважды в сутки;
- при «ночном кислотном прорыве» дополнительно к терапии ИПП на ночь назначать невсасывающиеся антациды [35].

Хирургическое лечение осложнений ГЭРБ

При небольших стриктурах пищевода (менее 0,5 см) применяют рассечение стриктуры с помощью эндоскопического ножа с последующей поддерживающей терапией ИПП. При тяжелой рубцовой стриктуре с диаметром просвета более 0,5 см выполняют эндоскопическую баллонную дилатацию с последующей поддерживающей терапией ИПП. По данным Российского научного центра хирургии РАМН, показаниями к хирургическому лечению ГЭРБ и пептической стриктуры служат:

- кровотечение;
- неэффективность консервативной терапии (при безуспешных многократных и частых курсах терапевтического лечения и отсутствии перерывов в фармакотерапии между ними);
- формирование язв пищевода на фоне рефлюкс-эзофагита, когда медикаментозное лечение безуспешно;
- сочетание рефлюкс-эзофагита с ГПОД и заболеваниями органов брюшной полости (в частности, с язвенной болезнью желудка и ДПК, хроническим калькулезным холециститом) при неэффективности терапевтического лечения;
- ранний рецидив (менее 6 мес) рефлюкс-эзофагита и стриктуры после неоднократных курсов бужирования;
- подозрение на рак в стриктуре, когда при тщательном обследовании больного невозможно полностью исключить диагноз опухоли;
- ГЭРБ с внепищеводными проявлениями (ХОБЛ, БА, охриплость голоса, кашлем, аспирационной пневмонией).

Пациентам с ПБ показано активное диспансерное наблюдение с ЭГДС каждые 6 мес. Диагностика ПБ основана на данных эндоскопического и морфологического исследования биоптата СО пищевода. Методом выбора при ПБ и от-

сутствии дисплазии является эндоскопическая аргон-плазменная коагуляция с последующей длительной терапией ИПП. При выявлении дисплазии необходимо назначить ИПП в высоких суточных дозах (рабепразол в дозировке 40–60 мг/сут) под тщательным эндоскопическим и морфологическим контролем через 3 и 6 мес и ежегодно. На фоне терапии ИПП возможна положительная динамика морфологических данных: регрессия дисплазии эпителия, исчезновение признаков КМ плоского эпителия в пищеводе, стабилизация процесса. При сохранении дисплазии низкой степени рекомендован постоянный прием ИПП в высоких дозах с морфологическим контролем. При дисплазии высокой степени необходимо назначить ИПП в высоких дозах и направить пациента в онкологическое учреждение для решения вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении [4, 11].

Заключение

ГЭРБ – чрезвычайно распространенное патологическое состояние, существенно ухудшающее качество жизни пациента независимо от формы заболевания. Частота встречаемости ГЭРБ коррелирует с распространенностью главного фактора риска развития ГЭРБ – увеличением индекса массы тела. Одновременно с увеличением распространенности заболевания возрастает частота регистрации случаев аденокарциномы пищевода, которая замыкает цепь морфологических изменений СО пищевода при ГЭРБ. В среднем у 9–12% населения есть те или иные признаки ГЭРБ. По данным эпидемиологических исследований, частота регистрации данной нозологической формы среди населения возрастает примерно на 1% в год. Прогрессирование НЭРБ в эрозивную форму может достигать 30% в течение года. У 22% больных в течение года нарастает степень тяжести эрозивного эзофагита. При этом в 13% случаев эрозивный эзофагит прогрессирует в ПБ – предшественник аденокарциномы пищевода. Любая клинико-морфологическая форма ГЭРБ способна привести к внепищеводным осложнениям или прогрессировать в аденокарциному пищевода. ГЭРБ – гастроэнтерологическая патология, при которой задачи терапевта включают раннюю диагностику, немедикаментозную и медикаментозную коррекцию симптомов с обязательным применением ИПП, а также предотвращение осложнений и восстановление работоспособности пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P et al. WGO Global Guidelines. GERD. World Gastroenterology Organisation, 2015.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 6: 4–12.
[Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Mnogotsentrovoye issledovanie "Epidemiologia GERB v Rossii" (MEGRE): pervye itogi. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2009; 6: 4–12 (in Russian).]
3. Vakili NB, van Zanten SV, Kahrilas P et al, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900–20; quiz 1943.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (4): 75–95.
[Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27 (4): 75–95 (in Russian).]
5. Dent J, Becher A, Sung J et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 863–73.e3.

6. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щечкина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века. Лечащий врач. 2004; 4.
[Maev I.V., Vyuchnova E.S., Shchekina M.I. Gastroezofageal'naiya refluksnaia bolezn' – bolezn' XXI veka. Lechashchii vrach. 2004; 4 (in Russian).]
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А., Лебедева Е.Г. ГЭРБ – лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Прил. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012; 1: 18–24.
[Maev I.V., Samsonov A.A., Belyi P.A., Lebedeva E.G. GERB – lider kislotozavisimoi patologii verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta. Pril. Consilium Medicum. Gastroenterology. 2012; 1: 18–24 (in Russian).]
8. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308–28; quiz 329.
9. Guwall CP, Kahrlas PJ, Savarino E et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018.
10. Зайратьянц О.В., Кононов А.В. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. 2016. <http://www.patolog.ru>
[Zairat'iants O.V., Kononov A.V. Pishchevod Barreta. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva patologoanatomov. 2016. <http://www.patolog.ru> (in Russian).]
11. Rubinstein JH, Scheiman JM, Whiteman D et al. Am J Gastroenterol 2011; 106 (2): 254–60.
12. Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Барретта. Арх. пат. 2011; 73 (3): 21–6.
[Zairat'iants O.V., Maev I.V., Smol'iannikova V.A., Movtaeva P.R. Patologicheskaia anatomia pishchevoda Barretta. Arkh. pat. 2011; 73 (3): 21–6 (in Russian).]
13. Sharma P, Dent J, Armstrong D et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology 2006; 131 (5): 1392–9.
14. Dent J, Vakil N, Jones R et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. Gut 2010; 59: 714–21.
15. Бордин Д.С. Алгоритм ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Человек и лекарство. 2011; 2: 326–38.
[Bordin D.S. Algoritm vedeniia bol'nykh gastroezofageal'noi refluksnoi bolezn'iu. Chelovek i lekarstvo. 2011; 2: 326–38 (in Russian).]
16. Bytzer P, Jones R, Vakil N et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 1360.
17. Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах. Consilium Medicum. 2006; 8 (7).
[Isakov V.A. Terapiia kislotozavisimykh zabolevaniy ingibitorami protonnogo nasosa v voprosakh i otvetakh. Consilium Medicum. 2006; 8 (7) (in Russian).]
18. Tytgat GN et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 249–56.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. Фарматека. Гастроэнтерология. Гепатология. 2013; 2 (255): 65–72.
[Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Rol' i mesto antatsidov v sovremennykh algoritmakh terapii kislotozavisimykh zabolevaniy. Farmateka. Gastroenterologiya. Gepatologiya. 2013; 2 (255): 65–72 (in Russian).]
20. Эл. ресурс: www.grfs.rosminzdrav.ru
[Available from: www.grfs.rosminzdrav.ru (in Russian).]
21. Kapadia C. Cobalamin (Vitamin B12) deficiency: is it a problem for our aging population and is the problem compounded by drugs that inhibit gastric acid secretion? J Clin Gastroenterol 2000; 30: 4–6.
22. Sarzynski EI. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. Dig Dis Sci 2011; 56 (8): 2349–53; 5.
23. Epstein M et al. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med 2006; 355 (17): 1834–6.
24. Lewis JR et al. Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and Falls and Fractures in Elderly Women: A Prospective Cohort Study. J Bone Miner Res 2014.
25. Захарова Н.В. Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы. Лечащий врач. 2014; 8.
[Zakharova N.V. Podvodnye kamni dlitel'noi kislotosupressii ingibitorami protonnoi pompy. Lechashchii vrach. 2014; 8 (in Russian).]
26. Fillion K et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. Gut 2014; 63 (4): 552–8.
27. Miura KI et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Intern Med 2014; 53 (10): 1037–42.
28. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». РМЖ. 2016; 17: 1172–6.
[Kareva E.N. Rabeprazol cherez prizmu "metabolizm – effektivnost". RMZh. 2016; 17: 1172–6 (in Russian).]
29. Эл. ресурс: www.fda.gov/drug/safety/medwatch/safetyinformation.
[Available from: www.fda.gov/drug/safety/medwatch/safetyinformation (in Russian).]
30. Pauli-Magnus C et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2001; 364: 551–7.
31. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Пахомова И.Г. Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (2): 79–84.
[Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V., Pakhomova I.G. Klinicheskie perspektivy ispol'zovaniia preparatov na osnove alginovoi kisloty v lechenii gastroezofageal'noi refluksnoi boleznii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009; 19 (2): 79–84 (in Russian).]
32. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Ткаченко Е.И. Первый в России опыт использования альгинатсодержащего препарата в лечении ГЭРБ. Лечащий врач. 2007; 8: 78–80.
[Uspenskii Yu.P., Pakhomova I.G., Tkachenko E.I. Pervyi v Rossii opyt ispol'zovaniia alginatsoderzhashchego preparata v lechenii GERB. Lechashchii vrach. 2007; 8: 78–80 (in Russian).]
33. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема. Врач. 2014; 10: 22–6.
[Bordin D.S., Yanova O.B., Berezina O.I., Treiman E.V. Ingibitory protonnoi pompy i alginaty v pervye dni lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi boleznii: preimushchestva sovmestnogo priema. Vrach. 2014; 10: 22–6 (in Russian).]
34. Coping with common GI symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort. World Gastroenterology Organisation; 2013. <http://www.worldgastroenterology.org/>
35. Заметки с конференции «Пищевод 2014. Воспаление, повреждение, рак и их профилактика» Москва, 16 сентября 2014 г. www.gastroscan.ru
[Zametki s konferentsii "Pishchevod 2014. Vospaleniye, povrezhdeniye, rak i ikh profilaktika" Moskva, 16 sentiabria 2014 g. www.gastroscan.ru (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вовк Елена Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8973-1181

Седякина Юлия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Шамуилова Марина Мириновна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Носова Анна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: nosova21@mail.ru

Курджиева Светлана Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Верткин Аркадий Львович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kafedrakt@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8975-8608

Ответственный за контакты с редакцией:

Кнорринг Герман Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: knorring@mail.ru
German Iu. Knorring – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: knorring@mail.ru

Elena I. Vovk – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-8973-1181

Julia V. Sediakina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Marina M. Shamuilova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Anna V. Nosova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: nosova21@mail.ru

Svetlana S. Kurdgieva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Arkadii L. Vertkin – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kafedrakt@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8975-8608

Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев[✉], Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин, И.В. Маев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉dna-mit8@mail.ru

Аннотация

Цель. Систематизация данных об эффективности включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) в рамках метаанализа.

Методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования до июня 2020 г. Все контролируемые исследования, сравнивающие эффективность купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении комбинации масляной кислоты и стандартной спазмолитической терапии, включались в итоговый анализ.

Результаты. Нами были отобраны 8 контролируемых исследований (все из России) с участием 708 пациентов (412 – в группах с комбинированной терапией масляной кислотой и спазмолитиком; 296 – в группах с монотерапией спазмолитиком). Обобщенная эффективность купирования абдоминальной боли в группах комбинированной терапии составила 76,31% (95% доверительный интервал – ДИ 71,947–80,298), тогда как в группах с монотерапией – 33,58% (95% ДИ 28,294–39,199). Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты к спазмолитической терапии достоверно повышает эффективность достижения полного регресса абдоминальной боли у пациентов с СРК (отношение шансов 5,995, 95% ДИ 4,282–8,395, $p < 0,001$) в сравнении с монотерапией. Значимой гетерогенности между результатами исследований выявлено не было ($p = 0,3335$; $I^2 = 12,38\%$).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии СРК значимо увеличивает частоту купирования абдоминальной боли.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, масляная кислота, бутират, спазмолитик, боль, висцеральная гиперчувствительность.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 27–31. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200194

Original Article

The effectiveness of adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of controlled studies

Dmitrii N. Andreev[✉], Yury A. Kucheryavy, Sergei V. Cheremushkin, Igor V. Maev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉dna-mit8@mail.ru

Abstract

Aim. Systematization of data on the effectiveness of adding butyric acid in the antispasmodic treatment regimens for irritable bowel syndrome (IBS) as a part of meta-analysis.

Outcomes and methods. Searching for studies was performed using the MEDLINE / PubMed, EMBASE, Cochrane, Russian Science Citation Index electronic databases for a period till June 2020. All controlled studies comparing the effectiveness of abdominal pain relief in patients with IBS with a combination of butyric acid and standard antispasmodic therapy were included in the final analysis.

Results. We selected 8 controlled studies (all from Russia) which included totally 708 patients (412 in the groups of butyric acid and antispasmodic drug combined therapy; 296 in the groups of antispasmodic drug monotherapy). The overall effectiveness of abdominal pain relief in the combined therapy groups was 76.31% (95% confidence interval – CI 71.947–80.298), while in the monotherapy groups – 33.58% (95% CI 28.294–39.199). A meta-analysis showed that adding butyric acid to antispasmodic therapy significantly increases the effectiveness of achieving a complete regression of abdominal pain in patients with IBS (odds ratio 5.995, 95% CI 4.282–8.395, $p < 0,001$) compared with monotherapy. There was no significant heterogeneity between the data of studies ($p = 0.3335$; $I^2 = 12.38\%$).

Conclusions. This meta-analysis demonstrated that adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for IBS significantly increases the rate of abdominal pain relief.

Key words: irritable bowel syndrome, butyric acid, butyrate, antispasmodic drug, pain, visceral hypersensitivity.

For citation: Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Cheremushkin S.V., Maev I.V. The effectiveness of adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of controlled studies. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 27–31. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200194

Введение

Согласно современным представлениям, синдром раздраженного кишечника (СРК) – это широко распространенное функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [1]. На сегодняшний день можно смело констатировать, что данным заболеванием страдает каждый 10-й человек на планете [2]. Так, в одном из последних метаанализов, объединившем результаты 80 исследований, было показано, что СРК страдают 11,2% популяции мира (95% доверительный интервал – ДИ 9,8–12,8%) [3].

Другой метаанализ, оценивающий распространенность заболевания среди молодого населения мира (возраст от 4 до 19 лет), продемонстрировал, что СРК страдают 8,8% популяции данной возрастной группы (95% ДИ 6,2–11,9%) [4].

Хронический паттерн абдоминальной боли при СРК является ведущим фактором снижения качества жизни пациентов и одной из главных терапевтических мишеней [5]. Согласно последним рекомендациям Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.) и Российской гастроэнтерологической ассоциации в коллаборации с Ассоциацией колопроктологов России (2017 г.), для купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК должны использоваться спазмолитики [6, 7]. Вместе с тем в одном из крупнейших метаана-



лизов (1888 пациентов) было показано, что эффективность препаратов данной группы не намного превышает этот показатель при приеме плацебо (разрешение боли 53% против 41%) [8]. Подобные результаты были показаны и в более поздней метааналитической работе, продемонстрировав-

шей преимущество спазмолитиков над плацебо в районе 17% [9]. С учетом отсутствия принципиально новых высокоэффективных препаратов при купировании абдоминальной боли у пациентов с СРК особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем лечения за счет комбинированного воздействия на разные факторы генеза ноцицепции [5, 10]. Одним из активно изучаемых подходов, реализующих эту тактику, является применение масляной кислоты в рамках комплексной терапии СРК [11, 12].

Масляная кислота (бутират) относится к короткоцепочечным насыщенным жирным кислотам, которые оказывают плейотропное влияние на микроструктурную и функциональную состоятельность клеток кишечника [13]. К настоящему моменту эффективность масляной кислоты в клизмах при снижении висцеральной чувствительности была продемонстрирована на экспериментальной модели с использованием лабораторных животных, а также на здоровых добровольцах [14, 15]. Существует рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором пероральный прием масляной кислоты приводил к значимому регрессу болевых ощущений у пациентов с СРК в сравнении с контролем [16]. Более того, появился ряд работ, где препарат масляной кислоты использовался в комбинации со стандартной терапией спазмолитиками [17–24]. Вместе с тем на настоящий момент результаты этих исследований не систематизированы.

Основной целью настоящего метаанализа является систематизация данных об эффективности включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии СРК.

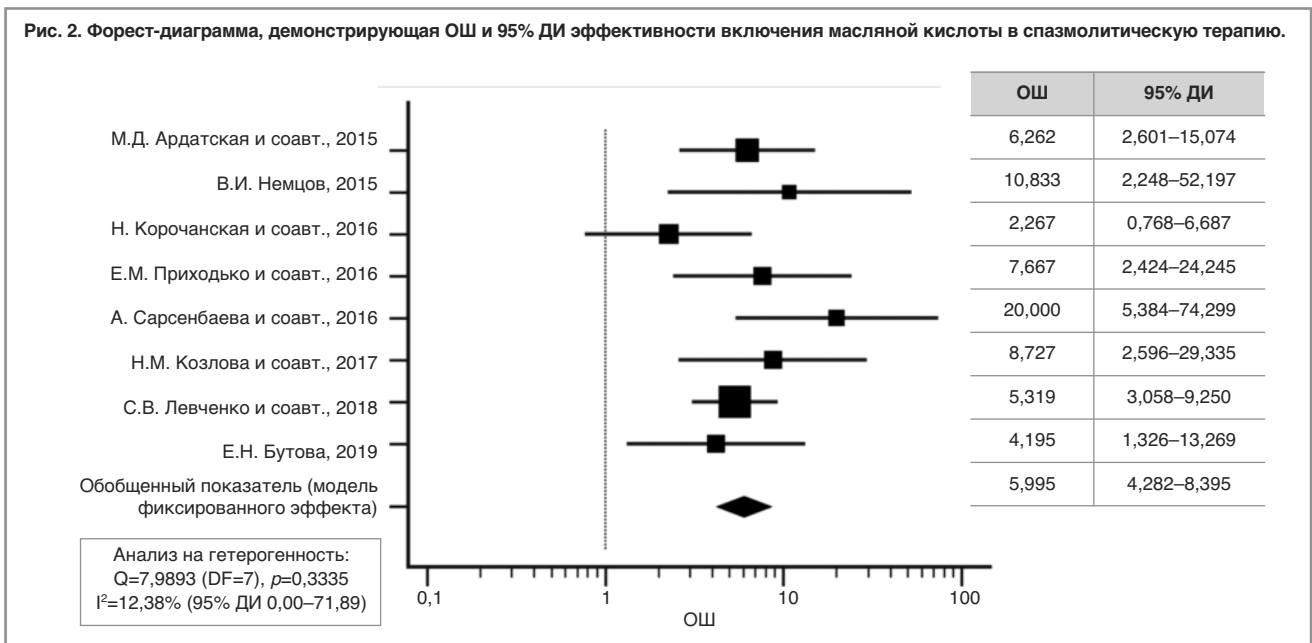


Таблица 1. Характеристика отобранных исследований

Исследование, год	Группа комбинированной терапии (РР), n	Группа монотерапии (РР), n	Длительность наблюдения, нед
М.Д. Ардатская и соавт., 2015 [17]	50	48	4
В.И. Немцов, 2015 [18]	19	18	4
Н. Корочанская и соавт., 2016 [19]	28	27	4
Е.М. Приходько и соавт., 2016 [20]	30	30	4
А. Сарсенбаева и соавт., 2016 [21]	30	30	4
Н.М. Козлова и соавт., 2017 [22]	29	31	4
С.В. Левченко и соавт., 2018 [23]	198	86	4
Е.Н. Бутова, 2019 [24]	28	26	4

Методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до июня 2020 г. В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «масляная кислота» или «бутират», «синдром раздраженного кишечника» или «СРК», а также их аналоги на английском языке. В базе данных MEDLINE/PubMed использовались следующие поисковые команды: ("butyrate"[Title]) AND "irritable bowel"[Title/Abstract] и ("Butyric"[Title]) AND "irritable bowel"[Title/Abstract]. В случае дублирования одной публикации в разных электронных базах данных в финальный анализ отбиралась только одна.

Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ:

- контролируемые исследования;
- постановка диагноза СРК с использованием Римских критериев III и IV пересмотра;
- назначение масляной кислоты одновременно с назначением стандартной спазмолитической терапии;
- отсутствие одномоментного применения анальгетиков, психотропных препаратов, пробиотиков, комбинаций спазмолитиков;
- документированная конечная точка, отражающая процент полного купирования абдоминальной боли в каждой из сравниваемых групп.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.1.7 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в отношении шансов (ОШ) и 95% ДИ полного купирования абдоминальной боли в сравниваемых группах. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q критерия и I^2 критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие существенной гетерогенности. Вероятность наличия публикационного смещения оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 28 работ для последующего анализа. Из них 15 исследований было исключено, так как они не являлись оригинальными работами (6 – обзоры; 5 – экспериментальные исследования; 4 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 13 работ детально анализиро-

вались на соответствие критериям включения, после чего 5 исследований было исключено (рис. 1). В итоге 8 оригинальных исследований было включено в настоящий метаанализ (табл. 1) [17–24].

Эффективность

В 8 контролируемых исследованиях анализируемая популяция per protocol составила 708 пациентов с СРК (412 – в группах с комбинированной терапией масляной кислотой и спазмолитиком; 296 – в группах с монотерапией спазмолитиком). Обобщенная эффективность купирования абдоминальной боли в группах комбинированной терапии составила 76,31% (95% ДИ 71,947–80,298), тогда как в группах с монотерапией – 33,58% (95% ДИ 28,294–39,199). Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты к спазмолитической терапии достоверно повышает эффективность достижения полного регресса абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 5,995, 95% ДИ 4,282–8,395, $p < 0,001$) в сравнении с монотерапией. Значимой гетерогенности между результатами исследований выявлено не было ($p = 0,3335$; $I^2 = 12,38\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов (рис. 2). Для дополнительной верификации полученных результатов мы исключили из анализа три работы с наибольшим ДИ [18, 20, 21], получив примерно аналогичные результаты (ОШ 5,037, 95% ДИ 3,445–7,367, $p < 0,001$).

Вероятность наличия публикационного смещения была оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы (рис. 3) выраженной асимметрии выявлено не было. Помимо этого значимое публикационное смещение было исключено по результатам теста регрессии Эггера ($p = 0,18550$).

Обсуждение

Актуальность СРК в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается не только широким распространением данного заболевания, достигающим 11% мировой популяции, но и значительным снижением качества жизни больных [1, 2]. Последнее во многом определено хроническим паттерном абдоминальной боли, которым характеризуется СРК [5]. К сожалению, современные спазмолитические препараты, применяемые для снижения выраженности и купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК, обладают субоптимальной эффективностью [5, 10]. Во многом это может быть обусловлено комплексным мультифакториальным фоном, вовлеченным в генез болевых ощущений у этой группы пациентов и проявляю-

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА



ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



Полимерная мультиматриксная система NMX – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.

Все о Закофальке на сайте

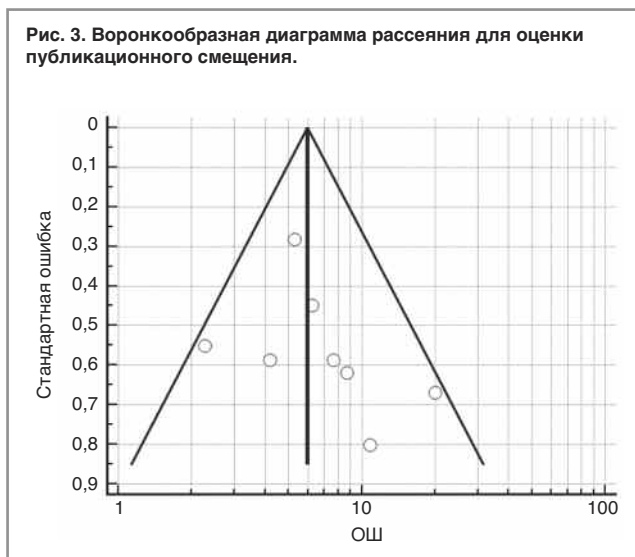
www.zacofalk.ru



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net, www.drfalkpharma.ru

Реклама

Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки публикационного смещения.



щимся через механизм висцеральной гиперчувствительности [5, 25]. Учитывая этот момент, в мире исследуется большое количество тактик оптимизации купирования болей у пациентов с СРК, одной из которых является комплексная терапия с применением масляной кислоты [11, 12].

Настоящий метаанализ, объединивший результаты 8 контролируемых исследований, продемонстрировал, что добавление масляной кислоты к спазмолитической терапии достоверно повышает эффективность полного регресса абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 5,995, 95% ДИ 4,282–8,395, $p < 0,001$) в сравнении с монотерапией спазмолитиками. Эти данные согласуются с несколькими ранними плацебо-контролируемыми работами, которые выявили эффективность монотерапии с применением масляной кислоты в снижении болевых ощущений, ассоциированных с СРК [16, 26].

Беря во внимание и результаты экспериментальных исследований, можно сделать вывод, что, по всей видимости, масляная кислота оказывает непосредственное влияние на механизмы висцеральной гиперчувствительности, играющей значимую роль в генезе болевых восприятий у пациентов с СРК [14, 15]. Возможно, это связано с противовоспалительными свойствами бутирата, заключающимися в редукции провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , фактор некроза опухоли α , интелейкин – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), индукции экспрессии ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β [13]. Действительно, в современных концепциях патогенеза висцеральной гиперчувствительности при СРК большое внимание уделяется нарушению кишечной проницаемости, опосредованному поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствующему активации резидентных иммунокомпетентных клеток [27, 28]. В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта описан термином low-grade inflammation (низкоактивное воспаление) [28]. В метаанализе М. Bashashati и соавт. (2018 г.) было показано, что у пациентов с СРК по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток в ректосигмоидном отделе толстой кишки (стандартизованная разность средних 0,38, 95% ДИ 0,06–0,71; $p = 0,02$) и нисходящей ободочной кишке (стандартизованная разность средних 1,69, 95% ДИ 0,65–2,73; $p = 0,001$) [29]. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции с высвобождением различных биологически активных веществ, включая сериновые протеазы (триптаза, химаза), гистамин и серотонин [30]. Данные факторы путем связи со специфическими рецепторами нервных терминалей ноцицептивных афферентных нейронов приводят к

сенситизации с формированием феномена висцеральной гиперчувствительности [31, 32]. В этой связи определенный интерес представляют недавние экспериментальные работы, демонстрирующие, что масляная кислота способна ингибировать активацию тучных клеток [33–35].

Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, в качестве препарата масляной кислоты использовался Закофальк («Др. Фальк Фарма ГмБХ», Германия). Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты [36]. Эти данные особенно актуальны в свете появления экспериментальных исследований, показывающих, что бутират-продуцирующие микроорганизмы (*Clostridium butyricum*, *Faecalibacterium prausnitzii*) способны оказывать антиноцицептивный эффект на модельных животных с СРК [37, 38].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, включенные в анализ контролируемые исследования были проведены только в Российской Федерации. Помимо этого, имеется существенная гетерогенность между включенными исследованиями, заключающаяся в различных препаратах, использовавшихся в рамках стандартной спазмолитической терапии. Вместе с тем, учитывая достаточно гомогенный дизайн проанализированных исследований и однородность полученных авторами результатов, можно сделать вывод о высокой достоверности этих находок. Для дальнейшей объективизации роли масляной кислоты в рамках повышения эффективности купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК требуются более крупные рандомизированные контролируемые исследования, проведенные в значимом количестве регионов мира.

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии СРК значимо увеличивает частоту купирования абдоминальной боли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М., 2019. [Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Irritable bowel syndrome from the perspective of modern fundamental and clinical medicine. Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020. DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8
3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (7): 712–21.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
4. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0126982. DOI: 10.1371/journal.pone.0126982
5. Zielińska A, Salaga M, Włodarczyk M, Fichna J. Chronic abdominal pain in irritable bowel syndrome – current and future therapies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (7): 729–39.
6. Mearin F, Lacy BE, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27 (5): 76–93. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93 [Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017; 27 (5): 76–93. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93 (in Russian).]
8. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (3): 355–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x

9. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313. DOI: 10.1136/bmj.a2313
10. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (21): 2211–35. DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2211
11. Załęski A, Banaszkiwicz A, Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol* 2013; 8 (6): 350–3. DOI: 10.5114/pg.2013.39917
12. Manrique Vergara D, González Sánchez ME. Short chain fatty acids (butyric acid) and intestinal diseases. *Nutr Hosp* 2017; 34 (Suppl. 4): 58–61. DOI: 10.20960/nh.1573
13. Leonel AJ, Alvarez-Leite JI. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15 (5): 474–9. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835665fa
14. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R et al. Butyrate inhibits visceral allodynia and colonic hyperpermeability in rat models of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 19603. DOI: 10.1038/s41598-019-56132-4
15. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (9): 952–676. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01324.x
16. Banasiewicz T, Krokowicz Ł, Stojczek Z et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2013; 15 (2): 204–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03152.x
17. Ардатская М.Д., Толчий Т.Б., Лоцинина Ю.Н., Калашникова М.А. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки. *Лечащий врач*. 2015; 12: 79–85. [Ardatskaya M.D., Topchy TB, Loshchinina Yu.N., Kalashnikova M.A. Clinical efficacy of butyric acid and inulin in the relief of pain in patients with irritable bowel syndrome. *Attending Doctor*. 2015; 12: 79–85 (in Russian).]
18. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении. *Лечащий врач*. 2015; 6: 60–5. [Nemtsov V.I. Irritable bowel syndrome (IBS): new insights into etiopathogenesis and treatment. *Attending Doctor*. 2015; 6: 60–5 (in Russian).]
19. Корочанская Н., Серикова С., Васюкова Е. Комплексная медикаментозная терапия пациентов с разными типами синдрома раздраженной кишки. *Врач*. 2016; 6: 45–9. [Korochanskaya N., Serikova S., Vaskova E. Complex drug therapy for patients with different types of irritable bowel syndrome. *Doctor*. 2016; 6: 45–9 (in Russian).]
20. Приходько Е.М., Цурцумия Д.Б., Селиверстов П.В. и др. Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2016; 8: 76–9. [Prikhodko E.M., Tsurtsumiya D.B., Seliverstov P.V. et al. The possibilities of modern therapy in patients with irritable bowel syndrome. *Attending Doctor*. 2016; 8: 76–9 (in Russian).]
21. Сарсенбаева А., Смолягина А., Уфимцев К., Иванова Е. Синдром раздраженного кишечника: некоторые аспекты патогенеза и комплексной терапии. *Врач*. 2016; 10: 52–6. [Sarsenbaeva A., Smolyagina A., Ufimtsev K., Ivanova E. Irritable bowel syndrome: some aspects of pathogenesis and complex therapy. *Doctor*. 2016; 10: 52–6 (in Russian).]
22. Козлова Н.М., Меринова Н.И. Эффективность применения комбинированного препарата масляной кислоты у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2017; 4: 51–5. [Kozlova N.M., Merinova N.I. The effectiveness of the combined preparation of butyric acid in patients with irritable bowel syndrome. *Attending Doctor*. 2017; 4: 51–5 (in Russian).]
23. Левченко С.В., Комиссаренко И.А., Голохвастова А.А. и др. Эффективность масляной кислоты и инулина у больных синдромом раздраженного кишечника: результаты многоцентрового исследования. *Лечащий врач*. 2018; 2: 53–60. [Levchenko S.V., Komissarenko I.A., Golokhvastova A.A. et al. The effectiveness of butyric acid and inulin in patients with irritable bowel syndrome: results of a multicenter study. *Attending Doctor*. 2018; 2: 53–60 (in Russian).]
24. Бутова Е.Н. Оптимизация современной терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2019; 7: 53–9. [Butova E.N. Optimization of modern therapy for patients with irritable bowel syndrome. *Attending Doctor*. 2019; 7: 53–9 (in Russian).]
25. Oświećimska J, Szymłak A, Rocznik W et al. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017; 62 (1): 17–30. DOI: 10.1016/j.advms.2016.11.001
26. Tarnowski W, Borycka-Kiciak K, Kiciak A. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome – preliminary report. *Gastroenterol Prakt* 2011; 1: 43–8.
27. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Мед. совет*. 2020; 5: 87–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95 [Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 5: 87–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95 (in Russian).]
28. Ng QX, Soh AYS, Loke W et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res* 2018; 11: 345–9.
29. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (1). DOI: 10.1111/nmo.13192
30. Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2031480.
31. Barbara G, Wang B, Stanghellini V et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 26–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039
32. Buhner S, Li Q, Vignali S et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137 (4): 1425–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005
33. Zhang H, Du M, Yang Q, Zhu MJ. Butyrate suppresses murine mast cell proliferation and cytokine production through inhibiting histone deacetylase. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 299–306. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.09.020
34. Wang CC, Wu H, Lin FH et al. Sodium butyrate enhances intestinal integrity, inhibits mast cell activation, inflammatory mediator production and JNK signaling pathway in weaned pigs. *Innate Immun* 2018; 24 (1): 40–6. DOI: 10.1177/1753425917741970
35. Folkerts J, Redegeld F, Folkerts G et al. Butyrate inhibits human mast cell activation via epigenetic regulation of FcεRI-mediated signaling. *Allergy* 2020. DOI: 10.1111/all.14254
36. Fu X, Liu Z, Zhu C et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59 (Suppl 1): S130–S152. DOI: 10.1080/10408398.2018.1542587
37. Miquel S, Martin R, Lashermes A et al. Anti-nociceptive effect of *Faecalibacterium prausnitzii* in non-inflammatory IBS-like models. *Sci Rep* 2016; 6: 19399. DOI: 10.1038/srep19399
38. Zhao K, Yu L, Wang X et al. Clostridium butyricum regulates visceral hypersensitivity of irritable bowel syndrome by inhibiting colonic mucous low grade inflammation through its action on NLRP6. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2018; 50 (2): 216–23. DOI: 10.1093/abbs/gmx138

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Черемухин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0982-2006

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Yury A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Sergei V. Chermushkin – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0982-2006

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Эндоскопическое стентирование при злокачественных пищеводно-респираторных фистулах

А.И. Иванов^{1,2}, В.А. Попов^{1,3}, М.В. Бурмистров^{1,3}

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

✉ a.i.ivanov@inbox.ru

Аннотация

Более 70% всех случаев злокачественных свищей возникает у пациентов с распространенным раком пищевода. Частота их возникновения при неоперабельном раке пищевода увеличилась за последние 30 лет более чем на 10%, что обусловлено более широким применением современных паллиативных методов лечения. Стентирование пищевода у данной тяжелой группы больных является эффективным методом выбора с низкими показателями осложнений. В статье приведены результаты имплантации пищеводных стентов под видеоэндоскопическим контролем при злокачественных эзофагореспираторных свищах в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера за период с 2011 по 2019 г. Стенты имплантированы 22 больным с разной злокачественной патологией. В статье проведен анализ сроков и факторов возникновения свищей, а также возникших осложнений, способов их профилактики и методов эндоскопической коррекции. Выполнен анализ продолжительности жизни в зависимости от возраста больных, основного заболевания, локализации и сообщения злокачественных свищей. Успешная имплантация достигнута в 19 случаях. Осложнения отмечены в 5 случаях. Средняя продолжительность жизни больных составила 52 дня. Стентирование пищевода при злокачественных фистулах пищевода и пищеводных анастомозах является эффективным методом выбора паллиативного лечения.

Ключевые слова: рак пищевода, эзофагореспираторный свищ, стентирование.

Для цитирования: Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В. Эндоскопическое стентирование при злокачественных пищеводно-респираторных фистулах. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 32–35. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200283

Original Article

Endoscopic stenting for malignant esophago-respiratory fistulas

Aleksej I. Ivanov^{1,2}, Vladimir A. Popov^{1,3}, Mihail V. Burmistrov^{1,3}

¹Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²Republican Oncology Clinical Dispensary, Kazan, Russia;

³Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

✉ a.i.ivanov@inbox.ru

Abstract

More than 70% of all cases of malignant fistula occur in patients with advanced cancer of the esophagus. The frequency of their occurrence with inoperable cancer of the esophagus has increased over the past 30 years by more than 10%, due to the wider use of modern palliative treatment methods. Esophageal stenting in this severe group of patients is an effective method of choice with low rates of complications. The article presents the results of the implantation of esophageal stents under video endoscopic control in case of malignant esophago-respiratory fistula in the conditions of the Republican Clinical Oncology Dispensary for the period from 2011 to 2019. Stents were implanted in 22 patients with various malignant pathologies. The article analyzes the timing and factors of the occurrence of fistulas, as well as the complications that have arisen, methods of their prevention and methods of endoscopic correction. The analysis of life expectancy is performed depending on the age of the patients, underlying disease, localization and reporting of malignant fistulas. Successful implantation was achieved in 19 cases. Complications were noted in 5 cases. The average life expectancy of patients was 52 days. Esophageal stenting for malignant esophageal fistulas and esophageal anastomoses is an effective method of choosing palliative treatment.

Key words: esophageal carcinoma, respiratory-digestive fistula, stenting.

For citation: Ivanov A.I., Popov V.A., Burmistrov M.V. Endoscopic stenting for malignant esophago-respiratory fistulas. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 32–35. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200283

Введение

Более 70% всех случаев злокачественных свищей возникает у пациентов с распространенным раком пищевода. Эзофагореспираторные свищи (ЭРС) развиваются у 0,2–5% больных раком пищевода [1] и у 1% больных раком легкого [2, 3]. Наиболее частым местом расположения ЭРС является трахея (52–57%), за ней следуют бронхи (37–40%) и паренхима легких (3–11%) [2, 4, 5]. Частота их возникновения при неоперабельном раке пищевода увеличилась за последние 30 лет более чем на 10%, что обусловлено более широким применением современных методов лечения, таких как химиолучевая терапия и стентирование при стенозирующих злокачественных образованиях пищевода [6]. Распространенный рак пищевода поражает всю стенку пищевода, и поскольку передние стенки верхней и средней трети пищевода примыкают к трахее и задней стенке левого главного бронха, дальнейшая инвазия в дыхательные структуры вызывает ишемический некроз тканей, и формируются патологические фистулы [7, 8]. Более 90% больных со злокачественными ЭРС умирают от легочной инфекции при отсутствии необходимого лечения [9]. Такие пациенты характеризуются тяжелым общим состоянием, рецидивирующей аспирационной пневмонией и прогрессирующей кахексией [10].

Стентирование пищевода в настоящее время является «золотым стандартом» устранения злокачественной дисфагии, вызванной раком пищевода. Целью паллиативного лечения у таких больных являются восстановление проходимости пищевода и дыхательных путей и надежная герметизация фистулы, препятствующая аспирации пищеводного содержимого в бронхиальное дерево [10]. Объемная хирургическая операция часто неосуществима или связана с высокими показателями осложнений (до 40%) и смертности (до 14%) [5, 11–13]. Ретроспективные исследования показали, что частота успешных имплантаций SEMS у пациентов со злокачественными ЭРС составляет 70–100% [8, 14–18]. К основным осложнениям, связанным со стентированием пищевода, относятся миграция стента, перфорация пищевода, непроходимость вследствие рубцового стеноза в краях стента или продолженного роста опухоли [16, 17, 19, 20]. Естественно, выживаемость больных со злокачественной ЭРС после стентирования пищевода и/или дыхательных путей зависит от надежности закрытия свища. Если сообщение между свищом и стентом герметично и легочная инфекция

отсутствует, качество и продолжительность жизни больных значительно улучшается. В ряде исследований сообщали о среднем показателе выживаемости в 3–4 мес в группе с имплантированными стентами, который значительно выше, чем в группах больных с наложенными стомами [18].

Цель исследования – анализ результатов стентирования у больных со злокачественными пищеводными свищами.

Материалы и методы

За период с 2011 по 2019 г. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере выполнили стентирование с целью герметизации ЭРС у 22 больных в возрасте от 45 до 85 лет, мужчин – 15, женщин – 7. Локализация фистулы и основной диагноз больных представлена в табл. 1.

По Международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM) злокачественные фистулы у больных со злокачественными образованиями пищевода и легких выявлены на IV стадии опухолевого процесса. Отдаленные метастазы диагностированы у 3 больных раком пищевода и у 1 больного раком легких. У 2 больных со злокачественными лимфомами с поражением множественных лимфоузлов свищи сформированы за счет поражения средостенных групп лимфоузлов с вовлечением пищевода и формированием злокачественной фистулы. У больной раком молочной железы также выявлены множественные метастазы в кости и лимфоузлы средостения.

Гистологически у 1 больного верифицирован мелкоклеточный недифференцированный рак, во всех остальных случаях у пациентов с раком пищевода диагностирован плоскоклеточный рак. У 2 больных со злокачественными лимфомами гистологически верифицированы Т-клеточная неспецифицированная лимфома и лимфома Ходжкина.

Все больные консультированы смежными специалистами терапевтического профиля. Сопутствующую сердечно-сосудистую патологию выявили у 9 человек. У 6 пациентов диагностированы сопутствующие заболевания легочной системы. Сахарный диабет имели 2 больных; 1 пациент страдал хронической почечной недостаточностью.

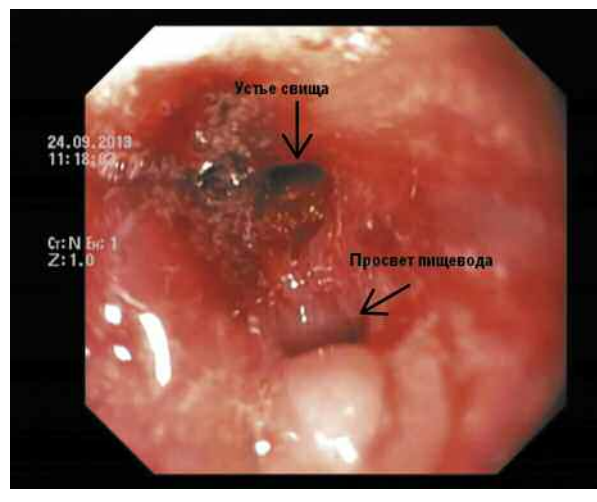
Из инструментальных методов исследований всем больным в обязательном порядке выполняли эзофагогастродуоденоскопию, бронхоскопию и лучевую диагностику, включая компьютерную томографию с водорастворимым контрастированием.

Анатомически при эзофагогастродуоденоскопии свищи располагались преимущественно в верхнегрудном и среднегрудном отделах пищевода. В 1 случае фистула локализовалась в нижнегрудном отделе. После рецидива в зоне эзофаготрансплантата свищ определялся в пищеводе в 1 случае, а в другом свищ диагностирован в зоне трансплантата желудочным «стеблем». Размеры фистул варьировали от 5 до 15 мм.

Специализированное химиолучевое лечение по основному заболеванию получали 12 больных. Больные со злокачественными лимфомами также проходили специализированную химиотерапию.

Стенты устанавливались под видеоэндоскопическим контролем с последующим рентгенологическим пособием с введением перорального водорастворимого контраста после имплантации для контроля правильного позиционирования стента в полости пищевода и надежной герметизации фистулы. Методика имплантации стента заключалась в обязательном позиционировании стента таким образом, чтобы оба конца стента перекрывали проксимальный и дистальный края фистулы не менее чем на 2–3 см с обеих сторон. В соответствии с данным условием подбирались длина стента. При необходимости стенты подтягивались за специальные нити, имеющиеся на обоих концах стента для более точного позиционирования. Практически во всех случаях мы устанавливали саморасправляющиеся металлические стенты с полным покрытием во избежание затеков в свищевой ход. Преимущественно имплантирова-

Трахеопищеводный свищ на фоне рака пищевода.



лись стенты чешской фирмы Ella-CS, модели стентов – FerX-Ella и SX-Ella. Данные стенты мы имплантировали 17 больным. В 4 случаях установлены пищеводные протезы фирмы Boston Scientific – модель Endoflex. И в 1 случае имплантирован стент Taewoong Medical – модель Niti-S.

Результаты

Успешная техническая имплантация стента достигнута в 19 случаях. Успехом мы расценивали те случаи, когда после стентирования диагностирована с помощью инструментальных методов надежная герметизация фистулы, а также случаи, не повлекшие смерть больного. Непосредственно во время самой имплантации осложнений не было. Следует учитывать, что многие больные поступали в тяжелом состоянии с уже имеющейся аспирационной пневмонией и прогрессированием злокачественного заболевания, и поэтому смертность в данной группе больных наиболее высокая. В связи с этим детальный анализ отдаленных осложнений в таких случаях не представляется возможным. Осложнения, которые требовали эндоскопической коррекции, мы получили в 5 случаях. Летальный исход произошел в 1 случае: после стентирования возникло профузное легочное кровотечение, которое повлекло за собой смерть больного.

Миграцию стента с разгерметизацией подтвердили в 1 случае у больного с трахеопищеводным свищом на фоне стенозирующего рака грудного отдела пищевода через 1 мес после первоначальной имплантации стента FerX-Ella Boubella. Учитывая незначительную миграцию, стент репозиционирован выше фистулы и фиксирован с помощью лигатур по технологии профессора С. Shim. Однако в дальнейшем, через 2 мес, произошло возникновение нового свищевых хода по дистальному краю стента. В данном случае выполнили рестентирование по типу «стент в стент». Больной прожил 125 дней с момента 1-й имплантации стента.

С возникновением свищей после стентирования в связи с опухолевой диффазией мы встретились в 3 случаях. В 1 наблюдении трахеопищеводный свищ диагностирован с помощью бронхоскопии на 75-й день с момента имплантации стента FerX-Ella Boubella по поводу злокачественного стеноза, вызванного сдавлением и прорастанием извне рака молочной железы, суживающим просвет пищевода до 6 мм. В данном случае с учетом того факта, что стент плотно герметизировал имеющуюся фистулу, дополнительные меры не требовались. Больной прожил 6 дней и умер от прогрессирования основного заболевания. Во 2-м случае трахеопищеводный свищ диагностирован по верхнему краю ранее установленного стента FerX-Ella Boubella на 83-й день с момента имплантации у больного раком пищевода, стенозирующим просвет до 8 мм. В данной ситуации выполнили повторную

имплантацию стента по методике «стент в стент». Больной прожил 158 дней с момента выявления свища. Необходимо учитывать тот факт, что все описанные больные получали специализированное химио- и химиолучевое лечение. Еще в 1 случае у больного раком среднеторного отдела пищевода с прорастанием в левый главный бронх диагностирован злокачественный свищ через 4 нед после первоначальной имплантации стента с целью разрешения дисфагии. Расположение дефекта выявили по проксимальному краю ранее установленного стента, фистула сообщалась с трахеей. Выполнили стентирование полностью покрытым стентом Boston Scientific Endoflex по методике «стент в стент», однако на 48-й день выявили увеличение размеров эзофаготрахеального свища и дальнейшее разобщение по верхнему краю стента. Выполнили гастростомию по Витцелю, в последующем больной умер от аспирационной пневмонии и прогрессирования основного заболевания. В итоге пациент прожил 98 дней с момента имплантации стента.

С ростом грануляционной ткани, который вызвал дисфагию, мы столкнулись в 1 случае, когда у больного с лимфомой Ходжкина на 3-й месяц после имплантации частично покрытого металлического стента Boston Scientific Endoflex возникла дисфагия 3-й степени, вызванная бурным грануляционным ростом в непокрытых краях стента, которая суживала просвет пищевода на 7–8 мм. Первоначально у данного больного диагностирован злокачественный трахеопищеводный свищ вследствие сдавления пищевода средостенными лимфоузлами без наличия в просвете выраженного стеноза. С учетом этого с целью разобщения свища от дыхательных путей и минимизации рисков миграции имплантирован частично покрытый стент с фиксацией его с помощью лигатур. Однако в дальнейшем массивный грануляционный рост в непокрытых краях стента потребовал эндоскопической коррекции. В данной ситуации решили выполнить бужирование в комбинации с аргоноплазменной деструкцией для высвобождения краев стента, после чего стент был фрагментирован и извлечен. Затем выполнили имплантацию нового стента с герметизацией разобщившегося ранее установленного трахеопищеводного свища. В последующем больному в течение 3 мес выполнялись множественные сеансы бужирования и аргоноплазменной деструкции с целью реканализации пищевода, так как отмечался рост активной грануляционной ткани в краях стента. Кроме того, также определялся рост опухолевого процесса со сдавлением пищевода извне, вызванного экстраорганным ростом лимфомы. На последней эзофагоскопии отмечен грануляционный и опухолевый стеноз шейного отдела пищевода до 3–4 мм с множественными изъязвлениями. Через непродолжительное время больная умерла от прогрессирования основного заболевания. В конечном счете пациентка прожила 110 дней с момента стентирования по поводу злокачественной фистулы.

С фатальным кровотечением после стентирования мы столкнулись в 1 случае. Больной с диагнозом рака пищевода 4-й степени поступил по экстренным показаниям в связи с полной дисфагией и аспирационной пневмонией. При эзофагоскопии выявили свищ, сообщающийся с правым главным бронхом, при бронхоскопии – распад промежуточного бронха. Больному выполнили стентирование пищевода без технических сложностей. На 6-й день возникло профузное эрозивное легочное кровотечение, повлекшее смерть пациента.

Мы проанализировали продолжительность жизни в зависимости от возраста больных, основного заболевания, локализации и сообщения злокачественных свищей. Средняя медиана из всей группы пациентов составила 40 дней, средняя продолжительность жизни – 52 дня. По нашим наблюдениям, 9 больных не преодолели месячный рубеж, что составило 42% от общего числа пациентов. По 6 больных в каждой подгруппе прожили от 1 до 3 мес (29%) и от 3 до 6 мес (29%) соответственно. Взаимосвязь частоты смертности в зависимости от возраста пациента в общей группе не выявили (табл. 2). Ана-

Локализация/Диагноз/Продолжительность жизни	До 1 мес	От 1 до 3 мес	От 3 до 6 мес	Всего
Гастротрахеальный после пластики вследствие рака пищевода		1		1
Пищеводно-медиастинальный после пластики по поводу рака пищевода		1		1
Эзофагобронхиальный на фоне рака пищевода	1	1	1	3
Множественные свищи на фоне рака пищевода			1	1
Эзофагомедиастинальный на фоне рака пищевода	2	2		4
Эзофагомедиастинальный на фоне рака легкого	1			1
Эзофагоплевральный на фоне рака легкого			1	1
Эзофаготрахеальный на фоне рака пищевода	2	1	3	6
Эзофаготрахеальный на фоне инвазии рака молочной железы	1			1
Эзофаготрахеальный на фоне лимфомы	1		1	2
Эзофаготрахеальный на фоне рака легкого	1			1
Итого больных	9	6	7	22
Соотношение к общему числу больных, %	41	27	32	100

лизируя зависимость продолжительности жизни от основного заболевания (см. табл. 1), наихудший прогноз выявили у больных раком легких, со злокачественной Т-клеточной периферической лимфомой и сдавлением извне на фоне рака молочной железы. Все они прожили не более 1 мес. В зависимости от локализации и сообщения злокачественной фистулы (см. табл. 1) наихудший прогноз выявили у больных с пищеводно-медиастинальными фистулами – 3 из данной группы прожили до 1 мес и 2 больных умерли, не преодолев рубеж более 3 мес. Пациенты, у которых выявили злокачественные свищи на фоне продолженного роста, после операции Льюиса также не смогли преодолеть 3-месячный рубеж.

Обсуждение

В некоторых ситуациях во избежание миграции стента мы применяли технологию, основанную на методике профессора С. Shim, внедренную в специализированные стенты с фиксирующими лигатурами. Для этого за основу конструкции мы брали полностью или частично покрытый стент, который извлекался из доставляющего устройства. Затем к проксимальной воронке фиксировались 2 лигатуры, по длине превосходящие расстояние от резцов до дефекта в 3 раза, после чего стент заправлялся обратно в доставляющее устройство. Далее выполняли стентирование. Затем лигатуры выводились через носовые ходы пациента и фиксировались за уши. Данную методику мы применяли тогда, когда имевшийся стеноз в просвете пищевода был не выражен, что обуславливало высокий риск миграции. Данная методика практически полностью позволила избежать миграции стента.

Необходимо также учитывать покрытие стента. При имплантации частично покрытых стентов зачастую в непокрытых краях возникает массивный грануляционный рост неопухолевой ткани, требующий своевременной эндоскопической реканализации. Однако, с другой стороны, врастание ткани в непокрытые ячейки стента уменьшает риск миграции стента.

У 4 пациентов свищи диагностировали в сроки от 28 до 83 дней с момента имплантации стента. Необходимо отме-

Таблица 2. Продолжительность жизни больных в зависимости от возраста

Возраст, лет/ Продолжительность жизни	До 1 мес	От 1 до 3 мес	От 3 до 6 мес	Всего
До 45	1		3	4
46–55	3	2	1	6
56–65	4	3	2	9
66–75		1	1	2
76–85				0
86 и старше	1			1
Итого больных	9	6	7	22
Соотношение к общему числу больных, %	41	27	32	100

титель, что у 3 из них было сдавление с инвазией в дыхательные пути опухолевым поражением пищевода. Из них 2 больных из данной группы получали химиолучевую терапию, еще 1 пациент без поражения дыхательных путей – множественные курсы химиотерапии. Согласно литературным данным, как стентирование, так и лучевая терапия могут способствовать возникновению злокачественных свищей, учитывая ишемию тканей под стентом и воспалительные постлучевые изменения пищевода. Стентирование у больных с экстраорганным компрессией пищевода и респираторных путей также может способствовать возникновению эзофагореспираторной фистулы вследствие избыточного давления на стенку полого органа. Поэтому такие больные должны регулярно наблюдаться и проходить профилактические эндоскопические осмотры с целью своевременного диагностирования злокачественной фистулы.

Продолжительность жизни после стентирования при злокачественных фистулах, по нашим наблюдениям, дает перспективу, сравнимую с аналогичной группой больных без наличия свищевого хода при условии, если фистула вовремя диагностирована и своевременно разобщена от дыхательных путей.

Заключение

Злокачественные свищи являются серьезной и актуальной проблемой онкологической службы. На фоне очень ограниченной продолжительности жизни больные со злокачественными свищами нуждаются в своевременном и эффективном выборе паллиативной помощи с хорошими показателями качества жизни. Стентирование здесь может быть оптимальным методом выбора. Однако при этом следует учитывать особенности каждого клинического случая и предпринять наиболее эффективный алгоритм имплантации с учетом показаний, моделей стентов, предшествующих и возможных методов лечения. Необходимо проводить динамическое наблюдение за больными после стентирования с целью профилактики осложнений. Это дает возможность своевременного их разрешения при помощи минимально инвазивных эндоскопических технологий.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Иванов Алексей Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием эндоскопии ГАУЗ РКФ. E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru

Попов Владимир Альбертович – врач-эндоскопист отд-ния эндоскопии ГАУЗ РКБ, аспирант каф. эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lyaras@mail.ru

Бурмистров Михаил Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по медицинской работе ГАУЗ РКБ. E-mail: burma71@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Marczyński W, Pająk M, Komandowska T et al. Self-expandable metallic stents in oesophago-respiratory fistula as treatment in neoplasms – case reports and literature review. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 303–6. DOI: 10.5603/PIAP.2015.0050
- Martini N, Goodner JT, D'Angio GJ et al. Tracheoesophageal fistula due to cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 59: 319–24. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)42464-1
- Balazs A, Galambos Z, Kupcsulik PK. Characteristics of esophagorespiratory fistulas resulting from esophageal cancers: A single-center study on 243 cases in a 20-year period. *World J Surg* 2009; 33: 994–1001. DOI: 10.1007/s00268-009-9988-3
- Angorn IB. Intubation in the treatment of carcinoma of the esophagus. *World J Surg* 1981; 5: 535–41. DOI: 10.1007/BF01655006
- Duranceau A, Jamieson GG. Malignant tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 346–54. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)60745-x
- Hürtgen M, Herber SC. Treatment of malignant tracheoesophageal fistula. *Thorac Surg Clin* 2014; 24: 117–27. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.09.006
- Shin JH, Song HY, Ko G et al. Esophagorespiratory fistula: Long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. *Radiology* 2004; 232: 252–9. DOI: 10.1148/radiol.2321030733
- Murthy S, Gonzalez-Stawinski GV, Rozas MS et al. Palliation of malignant aerodigestive fistulae with self-expanding metallic stents. *Dis Esophagus* 2007; 20: 386–9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00689.x
- Wang H, Ke M, Li W et al. Chinese expert consensus on diagnosis and management of acquired respiratory-digestive tract fistulas. *Thorac Cancer* 2018; 9 (11): 1544–55. DOI: 10.1111/1759-7714.12856
- Włodarczyk JR, Kuźdał J. Safety and efficacy of airway stenting in patients with malignant oesophago-airway fistula. *J Thorac Dis* 2018; 10 (5): 2731–9. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.19
- Burt M, Diehl W, Martini N et al. Malignant esophagorespiratory fistula: management options and survival. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1222–8. DOI: 10.1016/0003-4975(91)90005-b
- Davydov M, Stiliđi I, Bokhyan V et al. Surgical treatment of esophageal carcinoma complicated by fistulas. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 405–8. DOI: 10.1016/S1010-7940(01)00796-5
- Colt HG, Meric B, Dumon JF. Double stents for carcinoma of the esophagus invading the tracheo-bronchial tree. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 485–9. DOI: 10.1016/s0016-5107(92)70482-9
- Shin JH, Kim JH, Song HY. Interventional management of esophagorespiratory fistula. *Korean J Radiol* 2010; 11: 133–40. DOI: 10.3348/kjr.2010.11.2.133
- Abadal JM, Echenagusia A, Simo G et al. Treatment of malignant esophagorespiratory fistulas with covered stents. *Abdom Imaging* 2001; 26: 565–9. DOI: 10.1007/s002610000193
- Saxon RR, Barton RE, Katon RM et al. Treatment of malignant esophageal obstructions with covered metallic Z stents: Long-term results in 52 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 747–54. DOI: 10.1016/s1051-0443(95)71180-0
- Kishi K, Nakao T, Goto H et al. A fast placement technique for covered tracheobronchial stents in patients with complicated esophagorespiratory fistulas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 485–9. DOI: 10.1007/s00270-003-0203-x
- Balazs A, Kupcsulik PK, Galambos Z. Esophagorespiratory fistulas of tumorous origin. Non-operative management of 264 cases in a 20-year period. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1103–7. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.06.025
- Nam DH, Shin JH, Song HY et al. Malignant esophageal-tracheobronchial strictures: Parallel placement of covered retrievable expandable nitinol stents. *Acta Radiol* 2006; 47: 3–9. DOI: 10.1080/02841850500334989
- Binkert CA, Petersen BD. Two fatal complications after parallel tracheal-esophageal stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 144–7. DOI: 10.1007/s00270-001-0088-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Анализ эффективности использования крурорафии как базовой техники лапароскопической пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы

И.И. Розенфельд✉

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

✉: iiggo@mail.ru

Аннотация

На основании лечения 406 пациентов, имеющих диагноз «грыжа пищеводного отверстия диафрагмы» (ГПОД) и перенесших хирургическое вмешательство в рамках пилотного этапа исследования с 2014 по 2017 г., были собраны данные, представленные в статье. Показаны сравнительные результаты крурорафии пациентов, имеющих выраженные малую и большую ГПОД.

Ключевые слова: малые грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, большие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, крурорафия, лапароскопическая пластика, техника операции.

Для цитирования: Розенфельд И.И. Анализ эффективности использования крурорафии как базовой техники лапароскопической пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 36–40. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200329

Original Article

Analysis of the effectiveness of using crurorhaphy as a basic technique of laparoscopic plastics of hernia of the esophageal aperture of the diaphragm

Igor I. Rozenfel'd✉

Tver State Medical University, Tver, Russia

✉: iiggo@mail.ru

Abstract

Based on the treatment provided to 406 patients diagnosed with hiatal hernia who underwent surgery as part of the pilot phase of the study from 2014 to 2017, data were collected that are presented in this article. Comparative results of crurorhaphy of patients with pronounced small and large hernia of the alimentary opening of the diaphragm are shown.

Key words: small hernias of the esophageal aperture of the diaphragm, giant hernias of the esophageal aperture of the diaphragm, crurorhaphy, laparoscopic plastic, surgery technique.

For citation: Rozenfel'd I.I. Analysis of the effectiveness of using crurorhaphy as a basic technique of laparoscopic plastics of hernia of the esophageal aperture of the diaphragm. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 36–40. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200329

Введение

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – это заболевание, причиной которого является смещение органов брюшной полости в средостение через пищеводное отверстие диафрагмы (ПОД).

Существует предположение, что ГПОД занимают одно из первых мест в структуре заболеваний органов пищеварения, хотя на самом деле определить степень распространения данного заболевания невозможно за счет того, что довольно часто оно протекает бессимптомно, а критерии, которые используются при проведении диагностических исследований, являются довольно субъективными.

Несмотря на то, что в большинстве случаев ГПОД диагностируются случайно, они довольно часто связаны с развитием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Параэзофагеальные грыжи, имеющие клинические проявления, способны прогрессировать и приводить к развитию таких осложнений, как рефлюкс-эзофагит, пептическая язва пищевода, перфорация и стриктура пищевода, пищеводное кровотечение, ущемленная грыжа. Своевременная диагностика и лечение бессимптомных ГПОД в большинстве случаев осуществляются за счет проведения запланированного хирургического вмешательства [1].

В клинических рекомендациях Общества американских гастроинтестинальных и эндоскопических хирургов по хирургическому лечению ГЭРБ говорится, что крурорафия обязательно показана при лапароскопических антирефлюксных операциях (II уровень доказательности) [1, 2].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности крурорафии как этапа лапароскопического вмешательства у пациентов, имеющих ГПОД.

Материал и методы

Данное исследование является отдельным элементом обобщенного рандомизированного исследования, которое направлено на определение оптимальной методики хирургического лечения ГПОД. Исследование проводилось с января 2014 по декабрь 2017 г.

В настоящее исследование включены 406 пациентов, имеющих грыжу в области ПОД.

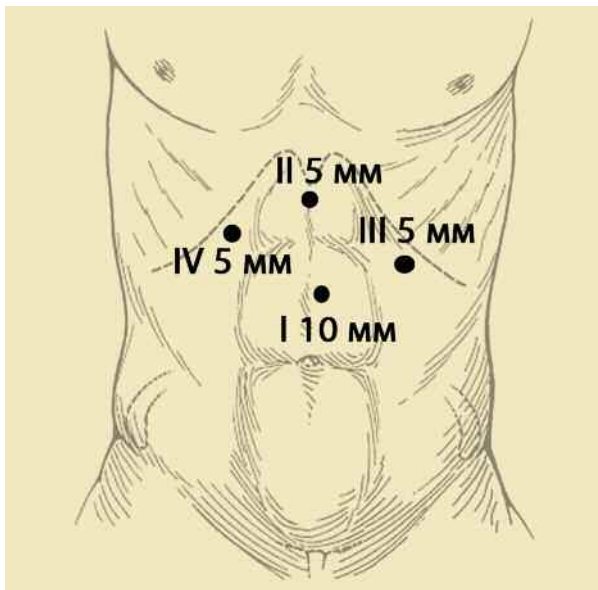
Критерии включения:

- ГПОД 1–3-го типов по классификации Л. Хилла [1], включая осложненные ГЭРБ;
- пациенты, способные перенести плановую лапароскопическую операцию;
- пациенты, доступные наблюдению в течение 24 мес после операции по комплексному обследованию в клинике.

Критерии исключения:

- возраст пациентов моложе 20 и старше 80 лет;
- индекс массы тела менее 16 и более 39 кг/м²;
- пациенты с выраженной сопутствующей патологией и операционным риском по шкале ASA III класса и более;
- нарушение перистальтики пищевода со значением более 4 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при дисфагии и временем пассажа контраста по пищеводу свыше 7 с;

Рис. 1. Расположение троакаров при выполнении лапароскопических операций, связанных с проявлением ГПОД и ГЭРБ.



- интраоперационная недостижимость показателя 3 см и более для абдоминального отдела пищевода, невзирая на расширенную параэзофагеальную медиастинальную диссекцию.

Для решения задач исследования были выделены 2 группы в зависимости от размера грыжевого дефекта (ПОД). В 1-ю группу вошли 314 пациентов с площадью дефекта менее 10 см², во 2-ю – 92 пациента с площадью дефекта более 10 см². Измерение грыжевого дефекта осуществлялось интраоперационно по приведенной далее методике [3, 4].

Для оценки предоперационной сопоставимости групп использовались такие критерии сравнения, как средний возраст пациента, пол, степень операционного риска по шкале ASA, средняя площадь грыжевого дефекта, тип ГПОД, средний срок наблюдения в отдаленном периоде. Для выявления послеоперационных различий между группами оценивались: частота интраоперационных и послеоперационных осложнений; средний послеоперационный койко-день; наличие рефлюкс-эзофагита; наличие пищеводных осложнений; средний индекс DeMeester; а также необходимость повторного хирургического лечения [5, 6].

Лапароскопическое хирургическое вмешательство, связанное с формированием ГПОД и ГЭРБ, выполнялось под интубационной многокомпонентной анестезией с помощью лапароскопического оборудования и инструментов фирмы Storz. Больной находился в положении Фаулера (15–20°), хирург и ассистент стояли справа от больного, а ассистент с видеокамерой – слева от больного (американская позиция). Операцию выполняли с давлением пневмоперитонеума 12–15 мм рт. ст. через 4 троакара [7].

Десятимиллиметровый троакар, который использовался первым, вводился на расстоянии 4–5 см выше пупка по левой парастеральной линии и использовался для лапароскопа. Второй 5 мм троакар вводился ниже мечевидного отростка по срединной линии и использовался для рабочих инструментов. Третий 5 мм троакар вводился на расстоянии 2–3 см при смещении в правую сторону от левой среднеключичной линии ниже уровня реберной дуги и был использован для введения рабочих инструментов. Четвертый троакар диаметром 5 мм был введен по правой парастеральной линии, на более низком уровне, чем реберная дуга, использовался в качестве ретрактора для печени (рис. 1) [8, 9].

В начале операции с помощью электрохирургической техники выполнялось рассечение верхней части малого саль-

Рис. 2. Рассечение брюшины над правым краем ПОД: 1 – ПОД; 2 – часть желудка, которая мигрировала в средостение; 3 – рассечение брюшины над правой ножкой диафрагмы.

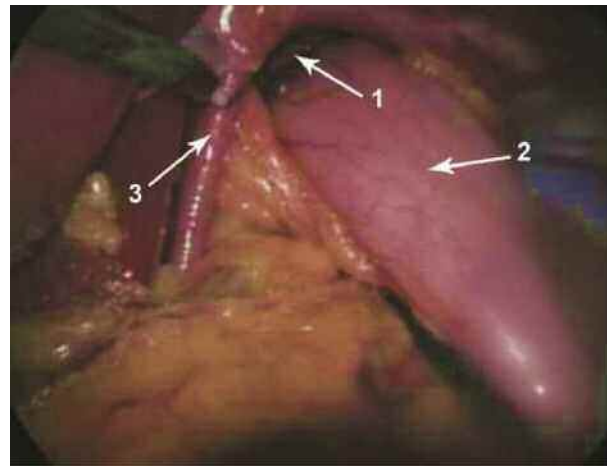
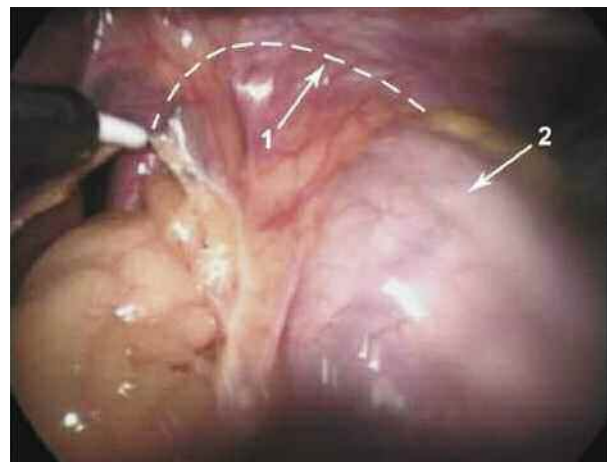


Рис. 3. Рассечение брюшины над верхним краем ПОД и иссечение грыжевого мешка: 1 – пунктирная линия, соответствующая верхнему краю ПОД; 2 – часть желудка, мигрировавшая до средостения.



ника и париетальной брюшины над правым и верхним краями ПОД с частичным выделением правой ножки и началом иссечения грыжевого мешка (рис. 2).

Обеспечивалась тракция кардиальной и субкардиальной части желудка. Далее разрез париетальной брюшины переходил влево по ходу верхнего края ПОД с продолжением иссечения грыжевого мешка (рис. 3).

После этого разрез брюшины переходил в направлении левого края ПОД с завершением иссечения грыжевого мешка и выделением левой ножки диафрагмы (рис. 4).

После полного выделения левой ножки диафрагмы выполнялось пересечение желудочно-селезеночной связки с коагуляцией 2–5 коротких желудочных артерий с помощью полярного коагулятора (рис. 5).

После мобилизации абдоминального отдела пищевода и его тракции завершалось выделение ножек диафрагмы с идентификацией заднего ствола блуждающего нерва. На этом же этапе выполнялась параэзофагеальная диссекция пищевода.

С помощью нити выполнялись оценка вертикального и горизонтального размеров ПОД, а также расчеты площади грыжевого дефекта. Вертикальный размер определялся между максимально верхней и максимально нижней точками ПОД в месте соединения ножек. Горизонтальный размер – как расстояние между максимально удаленными

точками правой и левой ножек ПОД. Расчет площади грыжевого дефекта осуществлялся по формуле:

$$S=h \times v / 2,$$

где S – площадь грыжевого дефекта ПОД (см^2), h – горизонтальный размер (см), v – вертикальный размер (см) [1–3].

После этого была проведена задняя крурорафия 2–3 узловыми интракорпоральными нерассасывающимися швами (3/0). Во время шивания обеих ножек диафрагмы позади пищевода, в то время как калибровочный зонд диаметром 30 Fr был введен в желудок, шивание проводилось таким образом, чтобы верхний шов до пищевода, полностью поднятого кверху на 0,5 см, не доходил. Далее выполнялась фундопликация по Ниссену с длиной манжетки 3 см также нерассасывающимся шовным материалом.

Послеоперационные осложнения классифицировались по шкале Clavien–Dindo.

Миграция абдоминального отдела пищевода размером менее 2 см, которая не сопровождалась симптомами и не увеличивалась в размерах в динамике, по данным литературы, считалась ложным (малым) анатомическим рецидивом. Псевдорезцидивы не имеют клинического значения и в основном являются случайной находкой при рентгенологическом обследовании.

Анатомический (рентгенологический) рецидив – рецидивная ГПОД, формирующаяся в результате несостоятельности пластики хиатального дефекта, что сопровождается миграцией кардии и дна желудка. Нередко это происходит вместе с фундопликационной манжетой на уровень диафрагмы или выше ее. Основанием для установления анатомического рецидива в данном научном исследовании является миграция кардии и дна желудка размером более 2 см в наибольшем измерении выше уровня диафрагмы при рентгеноскопии пищевода и желудка.

Клинически значимый анатомический рецидив – это анатомический рецидив, сопровождающийся симптомами ГПОД или симптомами ГЭРБ.

Основанием для установления данной патологии в исследовании является миграция кардии и дна желудка размером более 2 см выше уровня диафрагмы при рентгеноскопии пищевода и желудка в сочетании со значением более 4 баллов в соответствии с ВАШ, применяемой для рефлюксных симптомов, или болевого синдрома, или внепищеводных симптомов. По литературным данным, эти рецидивы клинически значимы, поскольку существенно нарушают качество жизни пациента, и часто являются показанием к повторным операциям.

Бессимптомный анатомический рецидив – это анатомический рецидив, который не сопровождается какими-либо симптомами. Основанием для установления такого рецидива в данном исследовании является выявление миграции кардии и дна желудка размером более 2 см выше уровня диафрагмы при рентгеноскопии пищевода и желудка при условии 0 баллов по ВАШ для всех симптомов. Данные рецидивы имеют гораздо меньшее клиническое значение по сравнению с симптомными, поскольку не нарушают качество жизни пациентов и могут требовать повторной операции, только если перейдут в симптомные.

Функциональный рецидив – это рецидив, который развивается в результате несостоятельности фундопликационной манжетки. Основанием для установления такого рецидива является выявление рефлюкс-эзофагита при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) и/или патологическое значение более 14,7 индекса DeMeester – показателя суточной рН-метрии, который должен учитывать экспозицию соляной кислоты в пищеводе. Данная экспозиция должна быть учтена в течение всего времени исследования. Помимо этого, она должна быть учтена при вертикальном и горизонтальном положении тела. Анатомические рецидивы, в точности как функциональные рецидивы, делятся на бессимптомные и симптомные рецидивы.

Рис. 4. Рассечение брюшины над левым краем ПОД: 1 – ПОД; 2 – рассечение брюшины над левой ножкой диафрагмы; 3 – свод желудка.

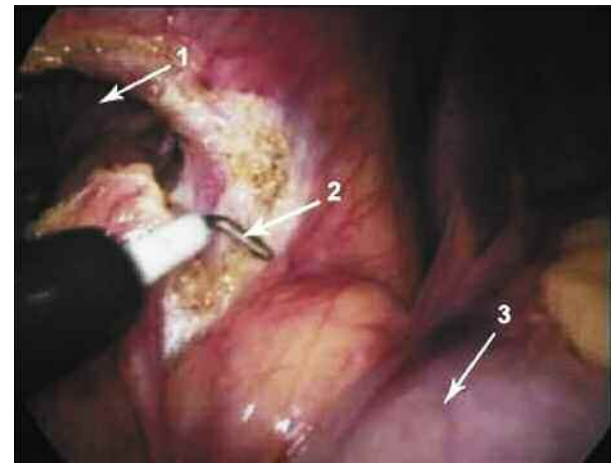


Рис. 5. Рассечение желудочно-селезеночной связки: 1 – рассеченная желудочно-селезеночная связка; 2 – свод желудка.



Симптомный функциональный рецидив – это функциональный рецидив, который сопровождается симптомами ГЭРБ.

Основанием для постановки диагноза такого рецидива в данном исследовании были выявление рефлюкс-эзофагита при ФЭГДС и/или патологическое значение индекса DeMeester более 14,7 в сочетании со значением более 4 баллов по ВАШ, используемой для оценки рефлюксных симптомов, или болевого синдрома, или внепищеводных симптомов. Такие рецидивы клинически значимы, поскольку существенно нарушают качество жизни пациентов и часто являются показаниями к пожизненной терапии ингибиторами протонной помпы или повторных операций.

Бессимптомный функциональный рецидив – это функциональный рецидив без симптомов ГЭРБ. Основанием для установления такого рецидива в данной работе было выявление рефлюкс-эзофагита при ФЭГДС и/или патологическое значение индекса DeMeester более 14,7 при условии 0 баллов ВАШ для рефлюксных симптомов, или болевого синдрома, или внепищеводных симптомов. Бессимптомные функциональные рецидивы имеют гораздо меньшее клиническое значение по сравнению с симптомными, поскольку они не нарушают качества жизни и могут требовать терапии ингибиторами протонной помпы или повторной операции, только если перейдут в симптоматические функциональные рецидивы.

Сочетание анатомического и функционального рецидива является наиболее неблагоприятным неудовлетворитель-

Показатель	1-я группа (n=314)	2-я группа (n=92)	p
Интраоперационные осложнения	0	0	–
Послеоперационные осложнения	1 (0,3%)	1 (1,1%)	0,4023
Послеоперационный койко-день	5,4±1,7 (2–13)	5,2±1,7 (3–12)	0,1987

Показатель	1-я группа (n=314)		2-я группа (n=92)		p
	абс.	%	абс.	%	
Анатомические рецидивы всех видов	13	4,1	13	14,1	0,0014
Анатомический рецидив с проявлением сопутствующей симптоматики, совмещенный с функциональным рецидивом	8	2,5	7	7,6	0,0236
Анатомический рецидив с проявлением сопутствующей симптоматики	3	0,9	4	4,3	0,0494
Анатомический рецидив без проявления сопутствующей симптоматики и совмещенный с функциональным рецидивом	1	0,3	0	0	0,7734
Анатомический рецидив без проявления сопутствующих симптомов	1	0,3	1	1,1	0,4023
Функциональные рецидивы всех видов	7	2,2	3	3,2	0,4035
Функциональный рецидив с проявлением сопутствующих симптомов	6	1,9	2	2,2	0,5739
Функциональный рецидив без проявления сопутствующих симптомов	1	0,3	1	1,1	0,4032
Рефлюкс-эзофагит	12	3,8	10	10,8	0,0086
Индекс DeMeester	13,1±26,1	1,1–176,1	28,3±46,0	3,9–207,6	<0,0001
Длительная функциональная дисфагия	6	1,9	2	2,2	0,5739
Стриктуры	0	0	0	0	–
Повторные операции	4	1,3	5	5,4	0,0086

ным результатом лапароскопических хирургических вмешательств, связанных с ГПОД, поскольку резко нарушает качество жизни пациентов и в подавляющем большинстве случаев требует выполнения повторной операции. Также возможно сочетание бессимптомного анатомического рецидива и бессимптомного функционального рецидива, которое не имеет существенного клинического значения.

Частота анатомических и функциональных рецидивов является одним из главных критериев сравнения в данной исследовательской работе.

Что делать при больших размерах дефекта при крурорафии – открытый вопрос по сей день. При проявлении больших дефектов ПОД определенное количество швов на ножки довольно часто накладываются над пищеводом.

Прогрессирование анатомических изменений с развитием симптоматики полностью оправдывает то, что перемещение участка желудка на 2 см выше диафрагмы, в случае если больного ничего не беспокоит, является актуальным. Вопрос стоит о привлечении в исследование группы больных с бессимптомным анатомическим рецидивом. Это является единственным верным решением.

Четкое обоснование взаимосвязи между крурорафией и функциональным рецидивом заключается в том, что данный рецидив развивается в результате несостоятельности фундопликационной манжетки.

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты. При проведении исследования осложнений типа интраоперационного в 1 и 2-й группах не было.

Среди пациентов 1-й группы была женщина, у которой проявились послеоперационные осложнения (0,3%), связанные с пароксизмом аритмии, принадлежащие к степени II по классификации Clavien–Dindo. У пациентки из 2-й группы послеоперационные осложнения проявились в форме ателектазы с лихорадкой, которая по классификации Clavien–Dindo относится к осложнениям степени I.

Говорить о достоверных отличиях в частоте проявления послеоперационных осложнений у пациентов 1 и 2-й группы

не приходится за счет того, что по разным показателям они отличаются, но в среднем являются очень близкими. Например, 0,3% против 1,1% в соответствии с точным критерием Фишера. Показатель среднего послеоперационного дня во 2-й группе составил 5,4±1,7 (2–13) дня в 1-й группе и 5,2±1,7 (3–12) – во 2-й (табл. 1).

Отдаленные результаты в двух исследовательских группах представлены в табл. 2.

Выводы

По частоте объединения анатомических рецидивов с функциональными, а также с повторными хирургическими операциями по этому поводу крурорафия дала достоверно худшие результаты во 2-й группе, т.е. при больших ГПОД. Аналогичные результаты были получены по объективным показателям функциональных рецидивов: частоте рефлюкс-эзофагита и индексу DeMeester. Достоверных отличий между сравниваемыми группами по частоте только анатомических рецидивов выявлено не было.

Результаты крурорафии в 1-й группе, т.е. при малых ГПОД, можно считать приемлемыми как по частоте объединения анатомических рецидивов с функциональными, а также с повторными хирургическими операциями по этому поводу, так и отдельно по частоте только анатомических рецидивов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Никонов Е.Л. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы и возможности новых эндоскопических процедур. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2018; 5: 96–105. [Nikonov E.L. Khirurgicheskoe lechenie gryzh pishchevodnogo otkverstia diafragmy i vozmozhnosti novykh endoskopicheskikh protsedur. Khirurgiia. Zhurn. im. N.I. Pirogova. 2018; 5: 96–105 (in Russian).]
2. Грубник В.В., Малиновский А.В. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Одесса: ВМВ-типография, 2015.

- [Grubnik V.V., Malinovskii A.V. Critical aspects of laparoscopic surgery of gastroesophageal reflux disease and esophageal cavity. Odessa: VMV-tipografiya, 2015 (in Russian).]
3. Розенфельд И.И., Акопян В.А. Классификация негативных результатов лапароскопических операций при грыжах пищевода отверстия диафрагмы. Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению». Тверь: ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; Совет молодых ученых и студентов, 2018; с. 856–8.
[Rozenfel'd I.I., Akopian V.A. Klassifikatsiia negativnykh rezul'tatov laparoskopicheskikh operatsii pri gryzhakh pishchevodnogo otverstii diafragmy. Materialy XII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh-medikov "Molodezh' – prakticheskomu zdoravookhraneniui". Tver': FGBOU VO Tverskoi GMU Minzdrava Rossii; Sovet molodykh uchenykh i studentov, 2018; p. 856–8 (in Russian).]
 4. Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л. Оценка результатов использования сетчатых имплантатов при аллопластике грыж пищевода отверстия диафрагмы. Исследования и практика в медицине. 2018; 4: 156–8.
[Rozenfel'd I.I., Chilikina D.L. Otsenka rezul'tatov ispol'zovaniia setchatykh implantatov pri alloplastike gryzh pishchevodnogo otverstii diafragmy. Issledovaniia i praktika v meditsine. 2018; 4: 156–8 (in Russian).]
 5. Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л. Проблема больших и гигантских грыж пищевода отверстия диафрагмы и результаты основных методов их пластики. Анналы хирургии. 2018; 3: 74–9.
[Rozenfel'd I.I., Chilikina D.L. Problema bol'shikh i gigantskikh gryzh pishchevodnogo otverstii diafragmy i rezul'taty osnovnykh metodov ikh plastiki. Annaly khirurgii. 2018; 3: 74–9 (in Russian).]
 6. Antoniou SA, Koch OO, Antoniou GA. Mesh-reinforced hiatal hernia repair: a review on the effect on postoperative dysphagia and recurrence. Langenbeck's Arch Surgery 2012; 397 (1): 19–27. DOI: 10.1007/s00423-011-0829-0
 7. Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. Surg Endoscopy 2010; 24 (5): 1017–24. DOI: 10.1007/s00464-009-0718-6
 8. Furnée E, Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. Surg Endoscopy 2013; 27 (11): 3998–4008. DOI: 10.1007/s00464-013-3036-y
 9. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T. Laparoscopic antireflux surgery with routine mesh-hioplasty in the treatment of gastroesophageal reflux disease. J Gastrointestinal Surg 2002; 6 (3): 347–53. DOI: 10.1016/s1091-255x(01)00025-7
 10. Targarona EM, Grisales S, Uyanik O. Long-term outcome and quality of life after laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia. World J Surg 2013; 37 (8): 1878–82. DOI: 10.1007/s00268-013-2047-0

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Розенфельд Игорь Игоревич – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: iiggo@mail.ru

Igor I. Rozenfel'd – Cand. Sci. (Med.), Tver State Medical University. E-mail: iiggo@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных

Д.Н. Андреев[✉], А.К. Кулиева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉dna-mit8@mail.ru

Аннотация

Ребамипид используется в клинической практике для лечения и профилактики разных заболеваний желудочно-кишечного тракта на протяжении 30 лет. Принципиальным механизмом действия препарата являются индукция эндогенного синтеза простагландинов и опосредованное увеличение скорости рубцевания язвенных дефектов. Вместе с тем фундаментальные экспериментальные исследования, проведенные за последние несколько лет, значительно расширили наши знания о протективных механизмах этой молекулы. В настоящей статье систематизированы основные данные о механизмах действия ребамипида при заболеваниях гастроэнтерологического профиля. Представлены литературные данные, свидетельствующие, что препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток, реализует антагонистическое влияние по отношению к колонизационной активности *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: ребамипид, механизм действия, простагландины, перекисное окисление липидов, свободные радикалы, ангиогенез, плотные контакты.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 41–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200373

Review

Mechanisms of action of rebamipide: systematic review

Dmitrii N. Andreev[✉], Alla K. Kulieva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉dna-mit8@mail.ru

Abstract

Rebamipide has been used in clinical practice for the treatment and prevention of various gastrointestinal diseases for 30 years. The principal mechanism of action of the drug is the induction of endogenous synthesis of prostaglandins and an indirect acceleration of ulcer healing. With that, fundamental experimental studies conducted over the past few years have significantly expanded our knowledge of the protective mechanisms of this molecule. This article summarizes the basic data on the mechanisms of action of rebamipide in gastroenterological diseases. The article provides literature data showing that the drug neutralizes lipid peroxidation, improves blood supply to the mucosa, maintains the epithelial barrier by repairing tight cell junctions, and has an antagonistic effect against the colonization activity of *Helicobacter pylori*.

Key words: rebamipide, mechanism of action, prostaglandins, lipid peroxidation, free radicals, angiogenesis, tight junctions.

For citation: Andreev D.N., Kulieva A.K. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 41–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200373

Введение

Ребамипид является гастропротективным препаратом, обладающим различными плейотропными эффектами по отношению к желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) [1]. Молекула ребамипида была синтезирована в Японии в конце 1980-х годов и представляет собой оптически активное производное α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона (рис. 1) [1, 2]. В 1990 г. препарат был одобрен для лечения язвенной болезни желудка, а в 1994 г. – хронического гастрита [1]. На настоящий момент помимо Японии ребамипид применяется в клинической практике в Южной Корее, Китае, Индии, Таиланде, Индонезии, Вьетнаме, Малайзии и Египте [1, 3]. С 2016 г. препарат зарегистрирован в России под торговым наименованием Ребагит со следующим списком показаний для клинического применения:

- язвенная болезнь желудка;
- хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в фазе обострения, эрозивный гастрит;
- предотвращение возникновения поврежденных слизистой оболочки (СО) на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Интерес к всестороннему изучению фармакологических и клинических свойств ребамипида в медицине имеет тенденцию к росту [1, 3]. Этот процесс идет параллельно расширению доказательной базы клинического применения этой молекулы при заболеваниях гастроэнтерологического профиля [2]. Данный факт дополнительно иллюстрируется ростом количества экспериментальных и клинических научных работ в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE и РИНЦ (рис. 2).

Принципиальным механизмом действия ребамипида являются индукция эндогенного синтеза простагландинов (ПГ) и опосредованное увеличение скорости рубцевания язвенных дефектов [3–5]. Вместе с тем фундаментальные экспериментальные исследования, проведенные за последние несколько лет, значительно расширили наши знания о протективных механизмах этой молекулы. В настоящей статье систематизированы основные данные о механизмах действия ребамипида при заболеваниях гастроэнтерологического профиля.

Регуляция синтеза простагландинов

Эндогенные ПГ играют важную роль в поддержании гомеостаза СО ЖКТ, реализуя широкий спектр протективных функций. В частности, ПГ способствуют синтезу защитных компонентов слизи, включая муцины и бикарбонаты, регулируют секреторную активность париетальных клеток желудка, а также обеспечивают адекватное кровоснабжение СО, координируя тонус гладких миоцитов сосудистых стенок [6, 7]. При применении НПВП происходит ингибирование циклооксигеназы – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником ПГ [8]. Этот механизм лежит в основе патогенеза эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, индуцированных приемом НПВП [9].

Ребамипид индуцирует эндогенный синтез ПГ в СО желудка через спектр механизмов. Так, препарат повышает активность циклооксигеназы-2 в клетках желудка, увеличивая конвертацию арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды [10–12]. Помимо этого, ребамипид стимулирует экспрессию гена рецептора EP4, увеличивая чувствительность клеток к ПГЕ₂ [13]. Вместе с тем в одном из исследо-

Рис. 1. Химическая формула молекулы ребамипида [1].

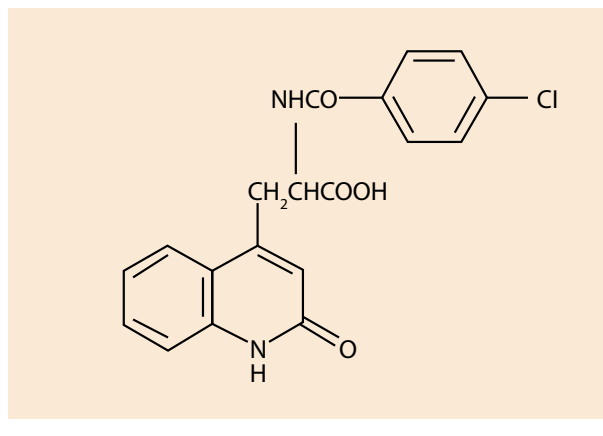
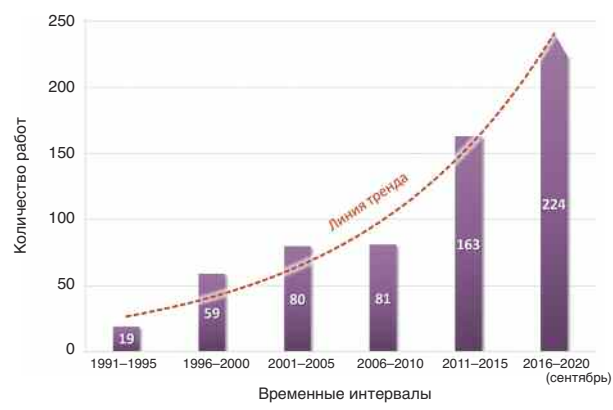


Рис. 2. Динамика количества научных работ по ребамипиду в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE и РИНЦ.



ваний было показано, что ребамипид ингибирует 15-гидрокси-простагландин-дегидрогеназу – фермент, катализирующий окисление 15-гидроксильной группы ПГ, превращая его в 15-кетометаболит и тем самым значительно снижая физиологическую активность ПГЕ2 [14]. Повышение синтеза защитных ПГ на фоне использования ребамипида ведет к опосредованному улучшению кровоснабжения СО и увеличению секреции слизи в желудке, включая фракции муцина, богатые сиаловой кислотой [15].

Нейтрализация перекисного окисления липидов

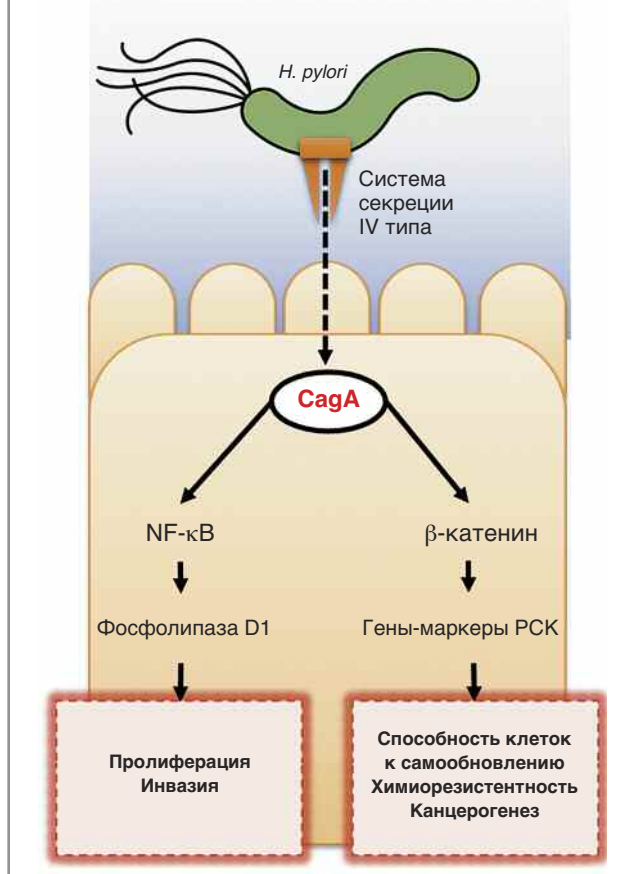
Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является универсальным механизмом повреждения мембранных структур клеток организма и их последующей гибели. Инициация этого процесса во многом опосредована гиперпродукцией активных форм кислорода, включая ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси как неорганического, так и органического происхождения [16]. В рамках воспалительного процесса значимое количество свободных радикалов генерируется активированными нейтрофилами [17].

В ряде экспериментальных исследований было показано, что ребамипид обладает способностью к нейтрализации свободных радикалов, приводя к супрессии процесса ПОЛ [18–21]. Препарат блокирует процесс хемотаксиса нейтрофилов в СО, а также активацию этих клеток, ингибируя синтез свободных радикалов [18, 22, 23]. Помимо этого, ребамипид способен индуцировать продукцию белков теплового шока HSP70, обладающих протективными свойствами по отношению к ПОЛ [24].

Улучшение кровоснабжения слизистой оболочки

Адекватное кровоснабжение СО играет одну из важнейших ролей в регенерации эпителия и поддержании функцио-

Рис. 3. CagA-индуцированные механизмы канцерогенеза желудка [53].



нальной стабильности барьерной функции. Индукция синтеза эндогенных ПГ в СО желудка под действием ребамипида способствует нормализации нарушенного кровоснабжения [5, 25]. Помимо этого, препарат улучшает кровоснабжение СО за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста, включая VEGF и гепаринсвязывающий EGF [10].

Репарация плотных контактов клеток

СО ЖКТ является своеобразным барьером, обеспечивая защитную функцию путем нивелирования поступления внутрипросветных антигенов во внутреннюю среду организма [26]. Клетки эпителиального компартамента СО тесно примыкают друг к другу, что обеспечивается комплексами межклеточных контактов, апикальная и самая главная часть которых образована плотными контактами [27, 28]. Роль плотных контактов заключается в том, чтобы ограничивать и регулировать параклеточную диффузию: они предотвращают протекание тканевой жидкости через эпителий, но при необходимости могут быть проницаемыми для ионов, небольших гидрофильных молекул и даже макромолекул [27]. Структурная стабильность плотных контактов может быть скомпрометирована как эндогенными, так и экзогенными факторами [26–28]. Нарушения структуры плотных контактов, ведущие к альтерации барьерной функции СО, отмечаются при ряде заболеваний ЖКТ, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, НПВП-индуцированную гастро- и энтеропатию, функциональную диспепсию, а также синдром раздраженного кишечника [29–31].

Ребамипид усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдинов и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартамента кишечного барьера. Данные результаты были продемонстрированы в экспериментальных работах на моделях га-

строэзофагеальной рефлюксной болезни, аспирииндуцированного поражения ЖКТ, а также лучевого энтерита и колита [32–35].

Антагонизм по отношению к колонизационной активности *Helicobacter pylori*

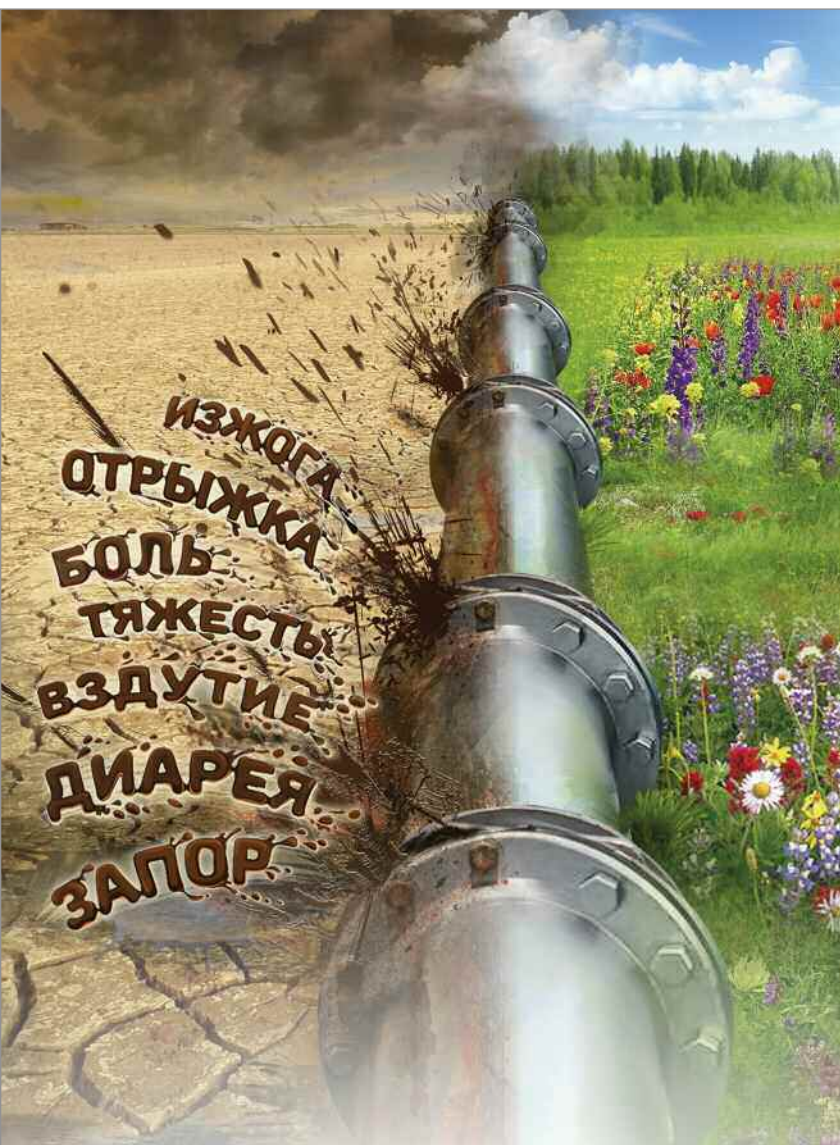
H. pylori – это микроаэрофильные спиралевидные грамотрицательные бактерии, которые колонизируют СО желудка человека и являются ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рак желудка [36, 37]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что данным микроорганизмом инфицировано более 1/2 населения развивающихся стран [38, 39]. Важным и инициальным патогенетическим компонентом колонизации СО желудка является адгезия *H. pylori* к эпителиоцитам [40]. Она реализуется при помощи специальных белков-адгезинов, экспрессируемых микроорганизмом, включая BabA, BabB, OipA и SabA [40, 41]. После адгезии *H. pylori* с помощью системы секреции типа IV транслоцирует цитотоксин CagA в интрацитозольное пространство эпителиоцита [36]. CagA инициирует опосредованную активацию ядерного фактора kB (nuclear factor kappa B – NF-kB) и последующую транскрипцию провоспалительных генов, которая приводит к индукции выработки интерлейкина (ИЛ)-8 эпителиальными клетками и последующей инициации хемотаксиса нейтрофилов [36, 42].

Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах было показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам СО желудка [43]. Помимо этого, ребамипид

под продемонстрировал способность к блокированию путей сигнальной трансдукции, задействованных в активации синтеза ИЛ-8 в ответ на колонизацию [22, 44]. В исследованиях *in vitro* показано, что ребамипид снижает экспрессию ИЛ-8 и блокирует NF-kB в злокачественно измененных клетках СО желудка (в рамках экспериментальных моделей), в том числе в ответ на транслокацию цитотоксина CagA [44–46]. Подобные результаты были получены в исследовании *in vivo*: при продолжении приема ребамипида после окончания эрадикационной терапии существенно снижалась экспрессия ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α [47].

Потенциальный канцеропротективный эффект

В настоящий момент рак желудка находится на 5-м месте среди всех злокачественных новообразований человека и на 3-м – среди ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире [48, 49]. Ежегодно в мире диагностируется более 1 млн случаев рака желудка [48]. *H. pylori* является основным фактором риска развития данного злокачественного заболевания [49]. Хроническое воспаление, индуцированное персистенцией инфекции *H. pylori*, ассоциировано с генерацией активных форм кислорода, которые способны инициировать повреждение ДНК [50]. Помимо этого, сам микроорганизм способен индуцировать гиперметилирование ДНК, в частности CpG-островков, приводя к инактивации генов-онкосупрессоров (TP53, CDH1) и активации онкогенов [51]. Цитотоксин CagA является основным фактором вирулентности *H. pylori*, определяющим риск развития рака желудка (отношение шансов 2,09, 95% доверительный интервал 1,48–2,94) [52]. CagA активирует транскрипционный фактор NF-kB и индуцирует экспрессию фосфолипазы D1 с последующей инициацией клеточной про-



ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР



РЕБАГИТ®
СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ
ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ – ОСНОВНОЙ
ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4

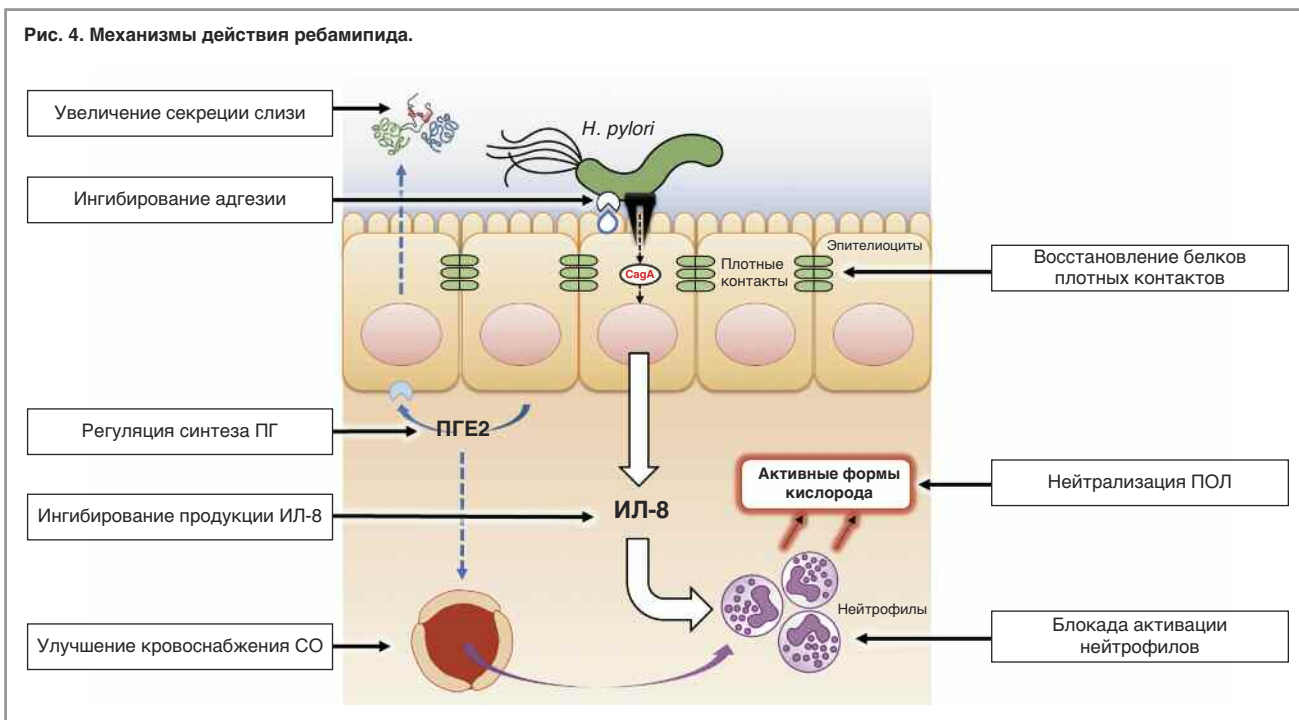
Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров: Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения.

www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2020; 27(13): 122-128. 2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 2474. 3. Ткачева О.Н., Котова Ю.В., Алексанин Л.А. и др. Сигласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив. 2020; 92 (11). 4. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дещицын В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус: 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19. 5. Борова Н.Ю., Булова М.В. и др. Особенности аспирин-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуновская, д. 15, стр. 1. Тел./Факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru.



лиферации и инвазии. Помимо этого, CagA увеличивает экспрессию β -катенина, его генов-мишеней и генов-маркеров раковых стволовых клеток (РСК), способствуя формированию способности клеток к самообновлению, химиорезистентности и канцерогенезу желудка (рис. 3) [53].

Потенциальные канцеропротективные эффекты ребамипида по отношению к раку желудка активно изучались на протяжении последних двух десятилетий. Ребамипид ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам СО желудка, а также снижает активацию NF- κ B и продукцию ИЛ-8, индуцированную *H. pylori*, приводя к регрессии процессов воспаления в СО, которые являются инициальным этапом канцерогенеза [44–46]. В клиническом плане данные изменения отражают результаты исследований, показавших, что длительный прием ребамипида приводит к регрессу морфологических признаков хронического гастрита, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации СО желудка [54, 55]. Помимо этого, в экспериментальных работах было показано, что ребамипид способен ингибировать сигнальные пути, задействованные в CagA-индуцированном канцерогенезе желудка [53, 56, 57]:

- ингибирует пролиферацию и инфильтрацию раковых клеток желудка путем подавления экспрессии фосфолипазы D1 и снижения активации NF- κ B, индуцированной CagA *H. pylori*;
- увеличивает экспрессию miR-320a и miR-4496 для подавления экспрессии β -катенина, индуцированной CagA *H. pylori*;
- подавляет образование сфер и способность к самообновлению РСК, индуцированных CagA *H. pylori*.

Заключение

Таким образом, ребамипид обладает целым спектром механизмов, обеспечивающим протекцию СО ЖКТ. Препарат регулирует выработку эндогенных ПГ, обеспечивает нейтрализацию ПОЛ, способствует улучшению кровоснабжения СО, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток, реализует антагонистическое влияние по отношению к колонизационной активности *H. pylori* (рис. 4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (3): 261–70.
2. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 104–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569 [Zvyaglova M.Yu., Knyazev O.V., Parfenov A.I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (2): 104–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569 (in Russian).]
3. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl. 1): S3–S11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
4. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 8–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
5. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (9 Suppl.): 5S–13S.
6. Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36 (1): 37–49. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.03.005
7. Cryer B. Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30 (4): 877–vi. DOI: 10.1016/s0889-8553(05)70218-1
8. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88 (4): 1547–65. DOI: 10.1152/physrev.00004.2008
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016; 2: 49–54. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Gastropatii, indutsirovannyye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami: patogeneticheski obosnovannyye podkhody k profilaktike i terapii*. *Farmateka*. 2016; 2: 49–54 (in Russian).]
10. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 2004; 49 (2): 202–9. DOI: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c
11. Sun WH, Tsuji S, Tsujii M et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295 (2): 447–52.
12. Murata H, Yabe Y, Tsuji S et al. Gastro-protective agent rebamipide induces cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl. 1): S70–5. DOI: 10.1007/s10620-005-2809-0
13. Suetsugu H, Ishihara S, Moriyama N et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med* 2000; 136 (1): 50–7. DOI: 10.1067/mlc.2000.107303
14. Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48 (2): 149–53. DOI: 10.3164/jcfn.10-75
15. Iijima K, Ichikawa T, Okada S et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci* 2009; 54 (7): 1500–7. DOI: 10.1007/s10620-008-0507-4

16. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482 (3): 419–25. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
17. Manda-Handzlik A, Demkow U. Neutrophils: The Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol* 2015; 857: 51–60. DOI: 10.1007/5584_2015_117
18. Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T et al. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (9 Suppl.): 35S–39S.
19. Yoshikawa T, Naito Y, Tanigawa T, Kondo M. Free radical scavenging activity of the novel anti-ulcer agent rebamipide studied by electron spin resonance. *Arzneimittelforschung* 1993; 43 (3): 363–6.
20. Naito Y, Yoshikawa T, Tanigawa T et al. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med* 1995; 18 (1): 117–23. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00110-6
21. Sakurai K, Sasabe H, Koga T, Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res* 2004; 38 (5): 487–94. DOI: 10.1080/1071576042000209808
22. Kim CD, Kim YK, Lee SH, Hong KW. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294 (3): 864–9.
23. Farhadi A, Keshavarzian A, Fitzpatrick LR et al. Modulatory effects of plasma and colonic milieu of patients with ulcerative colitis on neutrophil reactive oxygen species production in presence of a novel antioxidant, rebamipide. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (6): 1342–8. DOI: 10.1023/a:1015382800434
24. Hahm KB, Park IS, Kim YS et al. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 22 (4): 711–6. DOI: 10.1016/s0891-5849(96)00406-6
25. Kim HK, Kim JI, Kim JK et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (8): 1776–82. DOI: 10.1007/s10620-006-9367-y
26. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–217.
27. Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17 (9): 564–80.
28. Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (3): 296–302.
29. Björkman EV, Edebo A, Oltean M, Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 (10): 1118–26. DOI: 10.3109/00365521.2013.828772
30. Thakre-Nighot M, Blikslager AT. Indomethacin induces increase in gastric epithelial tight junction permeability via redistribution of occludin and activation of p38 MAPK in MKN-28 Cells. *Tissue Barriers* 2016; 4 (3): e1187325. DOI: 10.1080/21688370.2016.1187325
31. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539
[Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539 (in Russian).]
32. Gweon TG, Park JH, Kim BW et al. Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2018; 12 (1): 46–50. DOI: 10.5009/gnl17078
33. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci* 2008; 106 (3): 469–77. DOI: 10.1254/jphs.fp0071422
34. Shim S, Jang HS, Myung HW et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 329: 40–7. DOI: 10.1016/j.taap.2017.05.012
35. Jang H, Park S, Lee J et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33 (4): 878–86. DOI: 10.1111/jgh.14021
36. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018.
[Maev I.V., Andreev D.N. *Helicobacter pylori* infection and associated diseases. Moscow: Remedium, 2018 (in Russian).]
37. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16 (4): 605–15. DOI: 10.1007/s11938-018-0209-8
38. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153 (2): 420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
39. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47 (7): 868–76. DOI: 10.1111/apt.14561
40. Coelho E, Magalhães A, Dinis-Ribeiro M, Reis CA. Mecanismos Moleculares de Adesão e Colonização da Mucosa Gástrica pela *Helicobacter pylori* e suas Implicações Clínicas [Molecular Mechanisms for Adhesion and Colonization of Human Gastric Mucosa by *Helicobacter pylori* and its Clinical Implications]. *Acta Med Port* 2016; 29 (7–8): 476–83. DOI: 10.20344/amp.6651
41. Bonsor DA, Sundberg E.J. Roles of Adhesion to Epithelial Cells in Gastric Colonization by *Helicobacter pylori*. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1149: 57–75. DOI: 10.1007/5584_2019_359
42. Asahi M, Azuma T, Ito S et al. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med* 2000; 191 (4): 593–602. DOI: 10.1084/jem.191.4.593
43. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42 (8): 1895–9.
44. Lee KH, Kim JY, Kim WK et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (2): 441–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x
45. Masumune A, Yoshida M, Sakai Y, Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298 (2): 485–92.
46. Aihara M, Azuma A, Takizawa H et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in *Helicobacter pylori*-stimulated gastric cancer cell lines. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (9 Suppl.): 174S–180S.
47. Choi KW, Lee YC, Chung IS et al. Effect of rebamipide in treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (2): 283–91. DOI: 10.1023/a:1013753602149
48. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
49. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019; 14 (1): 26–38. DOI: 10.5114/pg.2018.80001
50. Carcas LP. Gastric cancer review. *J Carcinog* 2014; 13: 14. DOI: 10.4103/1477-3163.146506
51. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148 (4): 719–31.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040
52. Matos JI, de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (12): 1431–41. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328364b53e
53. Min DS. A Potential Efficacy of Rebamipide as Anti-gastric Cancer Drug. *J Life Sci* 2016; 26 (10): 1214–7. DOI: 10.5352/JLS.2016.26.10.1214
54. Haruma K, Ito M, Kido S et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (4): 862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
55. Kamada T, Sato M, Tokutomi T et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 865146. DOI: 10.1155/2015/865146
56. Kang DW, Min G, Park DY et al. Rebamipide-induced downregulation of phospholipase D inhibits inflammation and proliferation in gastric cancer cells. *Exp Mol Med* 2010; 42 (8): 555–64. DOI: 10.3858/em.2010.42.8.056
57. Kang DW, Noh YN, Hwang WC et al. Rebamipide attenuates *Helicobacter pylori* CagA-induced self-renewal capacity via modulation of b-catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol* 2016; 113: 36–44. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.06.003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mi18@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кулиева Алла Киримовна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kak51@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7501-9473

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mi18@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Alla K. Kulieva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kak51@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7501-9473

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша

Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев[✉], Н.Г. Андреев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉dna-mit8@mail.ru

Аннотация

На настоящий момент этиопатогенез функциональной диспепсии (ФД) рассматривается как сложный многогранный и мозаичный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Предполагается, что генез моторных и сенситивных нарушений желудка, свойственных для ФД, может заключаться в комплексных механизмах, базирующихся на изменениях качественного и количественного состава микрофлоры желудка и тонкой кишки под воздействием нарушений моторики нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта и изменения композиции и времени экспозиции компонентов желчи в полости тонкой кишки и желудка. Последующая альтерация барьерной функции эпителия слизистой оболочки с активацией эффекторных резидентных иммунокомпетентных клеток (тучные клетки, эозинофилы) в собственной пластинке слизистой индуцирует формирование висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны. Теоретическая база перспектив применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты при ФД подчеркивается не только частой ассоциацией ФД с билиарными расстройствами, но и данными недавних контролируемых исследований.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, микробиота, синдром избыточного бактериального роста, функциональное расстройство желчного пузыря, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г. Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 46–50. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200400

Review

The role of bile acids in the pathogenesis of functional dyspepsia: an unfilled therapeutic niche

Yury A. Kucheryavyy, Dmitrii N. Andreev[✉], Nikolai G. Andreev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉dna-mit8@mail.ru

Annotation

Currently, the etiopathogenesis of functional dyspepsia (FD) is considered as a complex multifaceted and mosaic process, the cause-and-effect relationships of which are being actively studied. It is assumed that the genesis of FD-associated motor and sensory disorders of the stomach may involve complex mechanisms based on qualitative and quantitative changes in the composition of stomach and small intestine microflora caused by alterations in the motility of the lower parts of the gastrointestinal tract as well as changes in the composition and exposure time of bile components in the small intestine and stomach. Following alteration in the barrier function of the mucosal epithelium with the activation of effector resident immunocompetent cells (mast cells, eosinophils) in the lamina propria induces visceral hypersensitivity and/or motor-tonic disorders of the gastroduodenal region. The theoretical basis of the prospects for the use of ursodeoxycholic acid drugs in FD is emphasized not only by the frequent association of FD with biliary disorders, but also by data from recent controlled studies.

Key words: dyspepsia, functional dyspepsia, microbiota, bacterial overgrowth syndrome, functional disorder of the gallbladder, ursodeoxycholic acid.

For citation: Kucheryavyy Y.A., Andreev D.N., Andreev N.G. The role of bile acids in the pathogenesis of functional dyspepsia: an unfilled therapeutic niche. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 46–50. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200400

На сегодняшний день функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и характеризуется отчетливой тенденцией к росту, особенно в западных странах [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору, распространенность ФД в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [3]. В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента: боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы (соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов в течение 3 мес с момента их появления, по крайней мере за 6 мес до установления диагноза) [2, 4]. «Яркость» восприятия абдоминальной боли, частое рецидивирование жалоб и нередко меняющийся паттерн симптоматики приводят к значительному снижению качества жизни и работоспособности пациентов, актуализируя проблему ФД в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля [1].

Несмотря на существенные продвижения в области изучения механизмов, индуцирующих симптоматику ФД, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует

[2, 5]. Традиционно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению и прочим стимулам) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД, лежащих в основе симптоматики заболевания [5–7]. Вместе с тем триггерные факторы, запускающие перечисленные механизмы, остаются неизвестными. Наиболее вероятно, что комбинация ряда физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у конкретного пациента ведет к развитию определенных комбинаций моторных и сенситивных нарушений желудка, как следствие – к проявлению симптомов диспепсии [2, 5, 8]. Таким образом, на текущий момент этиопатогенез ФД рассматривается как сложный многогранный и мозаичный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться [2, 8].

Многочисленными исследованиями, проведенными к настоящему времени, продемонстрировано, что изолированная ФД встречается относительно редко и как правило сочетается с другими заболеваниями и патологическими состояниями ЖКТ, включая синдромом раздраженного кишечника (СРК), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), а также функциональные заболевания желчного пузыря и сфинктера Одди [1, 8–10]. В крупнейшем метаанализе распространенность СРК у

пациентов с ФД составила 37% (95% доверительный интервал – ДИ 30–45%) по сравнению с 7% (95% ДИ 5–10%) у лиц без проявлений диспепсии. Суммарное отношение шансов для СРК у пациентов с диспепсией было равно 8 (95% ДИ 5,74–11,16) [10].

Изменения моторики ЖКТ, наблюдаемые у пациентов с ФД и СРК, служат фактором риска развития СИБР [11]. В поддержании микроэкологического гомеостаза тонкой кишки особое значение имеет мигрирующий моторный комплекс III фазы, представляющий собой интенсивное фазовое и тоническое сокращение, которое начинается в желудке или проксимальном отделе кишечника и распространяется к толстой кишке, продвигая химус, а также эвакуируя микроорганизмы из тонкой кишки, обеспечивая естественную защиту от СИБР [8, 12]. В проведенных к настоящему времени исследованиях частота СИБР у пациентов с ФД варьирует в широком диапазоне от 12 до 56,5% [11, 13–17]. Помимо этого, в одном из исследований, проведенном в Японии, продемонстрировано, что СИБР по данным дыхательного водородного теста с глюкозой выявлен у 7,1% пациентов с рефрактерной ФД, а последующая 7-дневная антибактериальная терапия в этой группе привела не только к разрешению СИБР, но и к преодолению рефрактерности, ассоциированной с регрессом симптоматики ФД [18]. Учитывая частый перекрест ФД и СРК, вполне вероятно, что СИБР, ассоциированный с альтерацией кишечного микробиома может играть непосредственную роль в формировании этих заболеваний, по крайней мере примерно у 1/3 пациентов [8, 19–21]. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и/или перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита) способны оказывать негативное влияние на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника, приводя к повышенной проницаемости слизистой оболочки и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку, способствуя активации резидентных иммунокомпетентных клеток [21–23]. Так, у пациентов с ФД отмечается альтерация компонентов плотных контактов, заключающаяся в снижении экспрессии окклюдина, клаудина-1 и ZO-1, что коррелирует с активацией тучных клеток и эозинофилов в слизистой [24, 25]. Действительно, к настоящему времени выявляется все больше данных об увеличении количества тучных клеток и эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что подчеркивают потенциальную роль воспалительных механизмов в патогенезе ФД [21–23]. Так, в недавнем метаанализе L. Du и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 37 исследований, продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних 0,66, 95% ДИ 0,20–1,13, $p=0,005$) и эозинофилов (стандартизованная разность средних 0,95, 95% ДИ 0,66–1,24; $p<0,001$) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [26]. Данные клетки являются эффекторными и в случае активации вырабатывают большое количество цитокинов, способных оказывать влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны, которые проявляются развитием симптоматики ФД [8, 21, 22, 27]. Эти данные косвенно подтверждаются субоптимальной эффективностью традиционных методов медикаментозного лечения ФД [8, 28, 29].

Обращает на себя внимание существенная недооцененность ассоциаций билиарной дисфункции и ФД, которая наблюдается в литературе и как следствие – в практической деятельности специалистов. Вместе с тем у больных с функ-

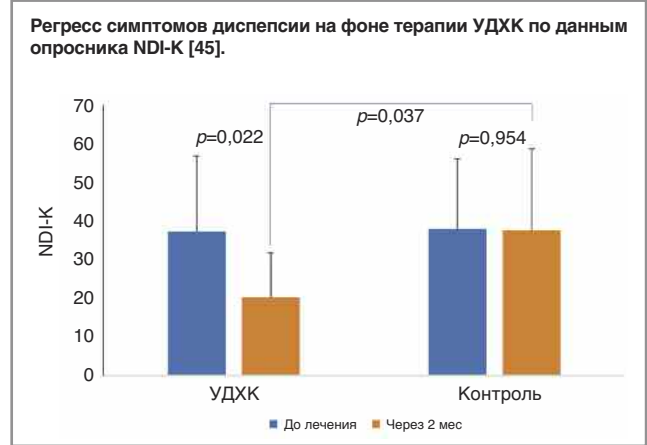
циональными заболеваниями билиарного тракта нередко регистрируется дуоденогастральный рефлюкс, вклад которого в генез симптомов диспепсии также часто недооценен [2, 8]. В работе K. Szadkowski и соавт. (2009 г.) с применением 24-часовой фиброоптической спектрофотометрии показано, что у пациентов с ФД регистрируются более частые и выраженные дуоденогастральные рефлюксы и более длительное нахождение билирубина в желудке [30]. В небольшом исследовании в Японии с назогастральной интубацией и аспирацией желудочного содержимого, проведением иммуноферментного анализа аспириатов показано высокое содержание желчных кислот при ФД по сравнению с контролем [31]. Эти изменения ассоциированы с изменением микробного спектра желудочного сока, проявляющимся в превалировании *Bacteroidetes* над *Proteobacteria* и отсутствием *Acidobacteria* [31]. Достоверно известно, что желчные кислоты играют непосредственную роль в регуляции моторики нижних отделов ЖКТ, а также оказывают детергентное действие на мембраны бактериальных клеток, влияя на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника, а также защищая от развития СИБР [8]. В недавнем исследовании A. Fukui и соавт. (2020 г.) отмечались существенные отличия пристеночной микрофлоры верхних отделов ЖКТ, заключающиеся в увеличении *Firmicutes* и *Streptococcus* у пациентов с ФД в сравнении с лицами контроля [32]. Более того, данная работа показала, что относительная численность *Streptococcus* положительно коррелировала с симптомами ФД [32]. Помимо дуоденогастрального рефлюкса имеются ассоциации ФД с изменением функции желчного пузыря. Так, в исследовании N. Milinić и соавт. (2014 г.) показано, что ФД достаточно часто ассоциирована с гипофункцией желчного пузыря [33]. Помимо этого, в одном из недавних исследований с применением холесцинтиграфии продемонстрировано, что у 22,2% пациентов дискинезия желчного пузыря являлась причиной клинических проявлений ФД в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра [34].

Таким образом, генез моторных и сенситивных нарушений желудка, характерных для ФД, может заключаться в многогранных комплексных механизмах, базирующихся на изменениях качественного и количественного состава микрофлоры желудка и тонкой кишки под воздействием нарушений моторики нижележащих отделов ЖКТ и изменения композиции и времени экспозиции компонентов желчи в полости тонкой кишки и желудка. Последующая альтерация барьерной функции эпителия слизистой с активацией эффекторных резидентных иммунокомпетентных клеток в собственной пластинке индуцирует формирование висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны. Эти патогенетические связи согласуются с разобранными выше моделями коморбидности при ФД и находят свое отражение в низкой эффективности стандартных протоколов фармакотерапии данного функционального заболевания. Действительно, доступные на сегодняшний день методы медикаментозного лечения ФД обладают субоптимальной эффективностью, что иллюстрируется последними метаанализами, демонстрирующими высокие показатели NNT (number-needed-to-treat – число больных, которых необходимо лечить) как при применении ингибиторов протонной помпы (NNT 13), так и при использовании прокинетики (NNT 7) [35, 36]. Эти данные открывают перспективы поиска новых решений, связанных с оптимизацией терапии ФД. С учетом названных патогенетических связей перспективными в рамках терапии ФД рассматриваются молекулы, оказывающие плейотропное положительное влияние на микробиоту кишечника и функциональное состояние билиарного тракта, такие как урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

УДХК – это вторичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитоchoлевой кис-

лоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты [37, 38]. Основная функция вторичных желчных кислот заключается в переваривании пищевых липидов и жирорастворимых витаминов в кишечнике [37]. Вместе с тем недавние экспериментальные исследования показали, что вторичные желчные кислоты, в частности УДХК, играют важную роль в поддержании качественного и количественного баланса кишечной микрофлоры, подавляя бактерии, обладающие провоспалительными свойствами [28, 29]. В некоторых работах показано, что УДХК успешно супрессирует воспалительный процесс в тонкой кишке за счет уменьшения бактериальной транслокации, повышения продукции муцина и ингибирования индуцированного липополисахаридом увеличения кишечной проницаемости и апоптоза энтероцитов на модельных животных [29]. В целом можно сделать вывод, что УДХК оказывает прямое и опосредованное модулирующее действие на состав кишечной микробиоты, корригирующее дисбиотические изменения кишечника [39–41]. Помимо этого, УДХК считается одним из базисных средств для лечения функциональных заболеваний билиарной системы за счет стимуляции гепатобилиарной секреции, снижения литогенности желчи, холеретического действия и противовоспалительного эффекта по отношению к слизистой и мышечному слою желчевыводящих путей (снижение инфильтрации иммунокомпетентными клетками, редукция активности циклооксигеназы 2-го типа) [42, 43]. При пероральном использовании УДХК происходит конкурентное замещение в общем пуле желчных кислот токсичных гидрофобных желчных кислот на гидрофильную УДХК, что значительно снижает индуцированный гидрофобными желчными кислотами апоптоз эпителиоцитов и оказывает цитопротективное действие этой молекулы [42]. Следует отметить, что описанный механизм цитопротекции УДХК носит универсальный характер, целиком и полностью реализуя потенциал молекулы в слизистых двенадцатиперстной кишки и желудка при дуоденогастральном рефлюксе [44]. Таким образом, УДХК может рассматриваться как потенциальное средство для коррекции СИБР, билиарной дисфункции, дуоденогастрального рефлюкса, тесно ассоциированных у ряда пациентов с ФД.

Для подтверждения названной гипотезы в 2019 г. авторы из Южной Кореи провели пилотное рандомизированное контролируемое исследование [45], включившее в себя 24 пациентов с диагнозом ФД, выставленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, и ассоциированным с СИБР. В процессе рандомизации сформировали две группы: 1-я группа получала УДХК (100 мг 3 раза в сутки), а во 2-й группе лекарственной интервенции не осуществлялось. До начала терапии и спустя 2 мес состояние пациентов оценивалось при помощи валидированного в Южной Корее опросника выраженности симптомов диспепсии (NDI-K). Согласно полученным результатам исследования, в группе, получавшей УДХК, отмечалось статистически значимое снижение показателей NDI-K через 2 мес ($37,2 \pm 19,5$ против $20,2 \pm 11,6$, $p=0,022$). При сравнении результирующих показателей по опроснику между группами также отмечались достоверные отличия в пользу 1-й группы к концу периода наблюдения ($20,2 \pm 11,6$ против $37,6 \pm 21,0$, $p=0,037$); см. рисунок. Помимо этого, хотя статистически значимой разницы получено не было, большая доля пациентов в группе УДХК по сравнению с группой контроля отмечали существенное облегчение симптомов, связанных с ФД, в течение периода исследования (60,0% против 22,2%, $p=0,170$). По данным дыхательного водородного теста число пациентов с СИБР в группе, принимавшей УДХК, сократилось с 40 до 10%, в то время как в группе контроля изменений не произошло. Таким образом, результаты данного рандомизированного контролируемого пилотного исследования показали, что применение УДХК в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение



60 дней способствует регрессу клинических проявлений ФД (по данным опросника) и признаков СИБР (по данным дыхательного теста). В группе контроля столь значимых улучшений не произошло [45].

К настоящему времени на фармацевтическом рынке России УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в нашей стране, является референтный для Евросоюза препарат Урсофальк (Германия) [46, 47]. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и печени, чем некоторые аналоги, произведенные в Евросоюзе и Японии [48]. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта [46, 48]. Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, продемонстрировано в недавнем исследовании И.Б. Хлынова и соавт. (2019 г.), оценивающим динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 мес наблюдения эффективность элиминации сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что в 2 раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 мес включительно) [49]. Аналогичные результаты продемонстрированы в недавно опубликованном исследовании Л.И. Буторовой и соавт. (2020 г.) с участием 225 пациентов с билиарным сладжем. Сравнительный анализ показал, что через 3 мес применения Урсофалька доля регресса сладжа достигала 80%, а через 6 мес терапии – 95,65%, тогда как в группе пациентов, принимавших другие препараты УДХК, соответствующие показатели были равны 46,36 и 67,27% [50].

Заключение

Для ФД, чрезвычайно распространенного заболевания современного человечества, характерен малоубедительный ответ на любой режим монофармакотерапии, что вызывает существенные сложности в практическом здравоохранении. Единственным разумным объяснением отсутствия «универсального» и сверхэффективного лекарства является многогранный патогенез ФД, причем единые механизмы, типичные для большинства пациентов, могут синхронно или метахронно комбинироваться с множеством других патогенетических факторов, объясняя полный или частичный эффект в одних случаях и полную рефрактерность в других, казалось бы, аналогичных клинических ситуациях. Эссенциальная роль желчных кислот в пищеварении, регуляции

моторики, поддержании состава кишечной микробиоты продолжает исследоваться и сегодня находит новое направление при изучении патофизиологии ФД. Доказанная эффективность УДХК в лечении рефлюкс-гастрита и плейотропные интестинальные эффекты этого препарата через призму первых контролируемых исследований открывают перспективы применения УДХК в качестве адьювантного к базовой терапии средства при ФД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГГК. 2017; 1: 4–11. [Andreev D.N., Zaborovskii A.V., Trukhmanov A.S. et al. Evolutsiia predstavlenii o funktsional'nykh zabolevaniyakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). RZhGGK. 2017; 1: 4–11 (in Russian).]
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум, 2019. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Functional dyspepsia. Moscow: Remedium, 2019 (in Russian).]
3. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. Neurogastroenterol Motil 2016; 28 (2): 167–74.
4. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2016; 150 (6): 1380–92.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. РЖГГК. 2015; 4: 15–22. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. et al. Sovremennye predstavleniia o patofiziologicheskikh osnovakh sindroma funktsional'noi dispepsii. RZhGGK. 2015; 4: 15–22 (in Russian).]
6. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10 (3): 142–9.
7. Miwa H, Watarai J, Fukui H et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 (Suppl. 3): 53–60.
8. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Клинические и патогенетические параллели функциональной диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (24): 40–4. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-40-44 [Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Klinicheskie i patogeneticheskie paralleli funktsional'noi dispepsii i sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke. Effektivnaia farmakoterapiia. 2020; 16 (24): 40–4. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-40-44 (in Russian).]
9. Miyatani H, Mashima H, Sekine M, Matsumoto S. Clinical course of biliary-type sphincter of Oddi dysfunction: endoscopic sphincterotomy and functional dyspepsia as affecting factors. Ther Adv Gastrointest Endosc 2019; 12: 2631774519867184. doi: 10.1177/2631774519867184
10. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 401–9.
11. Chojnacki CJ, Konrad P, Błoriska A et al. Usefulness of the hydrogen breath test in patients with functional dyspepsia. Gastroenterol Rev 2020; 15. DOI: 10.5114/pg.2020.92690
12. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. Am J Gastroenterol 2020; 115 (2): 165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
13. Costa MB, Azeredo IL, Marciano RD et al. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. Arq Gastroenterol 2012; 49 (4): 279–83. DOI: 10.1590/s0004-28032012000400009
14. Ramanathan S, Karunakaran P, Shaikh Mohamed K et al. A study on the role of small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia. IAIM 2017; 4 (5): 88–97.
15. Petzold G, Amanzada A, Gress TM et al. High Prevalence of Pathological Hydrogen Breath Tests in Patients with Functional Dyspepsia. Digestion 2019; 100 (3): 186–91. DOI: 10.1159/000494718
16. Nojkov B, Baker J, Watts L et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Functional Dyspepsia (FD): Does Dyspeptic Symptom Pattern Make a Difference? Am J Gastroenterol 2019; 114: S293–S294. DOI: 10.14309/01.ajg.0000591544.75510.8d
17. Adriana B, Antonio B, Matthew D et al. Gastric Fermentation in Functional Dyspepsia. Gastroenterol Hepatol Int J 2019; 4 (1). DOI: 10.23880/ghij-16000145
18. Shimura S, Ishimura N, Mikami H et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. J Neurogastroenterol Motil 2016; 22 (1): 60–8. DOI: 10.5056/jnm15116
19. Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, Indelicati G et al. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. Int J Mol Sci 2020; 21 (10): 3531. DOI: 10.3390/ijms21103531
20. Tziatzios G, Giannarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? Med Hypotheses 2017; 106: 26–32. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.07.005
21. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539 [Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539 (in Russian).]
22. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Мед. совет. 2020; 5: 87–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95 [Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. Medical Council. 2020; 5: 87–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95 (in Russian).]
23. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. Handb Exp Pharmacol 2017; 239: 193–17. DOI: 10.1007/164_2016_107
24. Du L, Shen J, Kim JJ et al. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33 (1): 128–33. DOI: 10.1111/jgh.13813
25. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. Gut 2014; 63 (2): 262–71.
26. Du L, Chen B, Kim JJ et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. Neurogastroenterol Motil 2018; 30 (4): e13304. DOI: 10.1111/nmo.13304
27. Miwa H, Oshima T, Tomita T et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. J Gastroenterol 2019; 54 (4): 305–11. doi: 10.1007/s00535-019-01550-4
28. Van den Bossche L, Hindryckx P, Devisscher L et al. Ursodeoxycholic Acid and Its Taurine- or Glycine-Conjugated Species Reduce Colitogenic Dysbiosis and Equally Suppress Experimental Colitis in Mice. Appl Environ Microbiol 2017; 83 (7): e02766–16. DOI: 10.1128/AEM.02766-16

Урсодооксиголевая кислота
Урсофальк®

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



**Референтный препарат
УДХК в Европе, США
и России¹**



Капсулы
250 мг



Таблетки
500 мг



Суспензия
250 мг/5мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



Реклама

29. Wang W, Zhao J, Gui W et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Pharmacol* 2018; 175 (3): 469–4. DOI: 10.1111/bph.14095
30. Szadkowski K, Romanowski M, Chojnacki C. The diagnostic value of 24-hour bile reflux monitoring in patients with functional dyspepsia. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26 (155): 378–81. PMID: 19606678.
31. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4 (1): e000144.
32. Fukui A, Takagi T, Naito Y et al. Higher Levels of Streptococcus in Upper Gastrointestinal Mucosa Associated with Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion* 2020; 101 (1): 38–45. DOI: 10.1159/000504090
33. Miličić N, Filipović B, Lukić T et al. Ultrasonography analysis of gallbladder motility in patients with functional dyspepsia. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (2): 156–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.699
34. Jung SW, Joo MS, Choi HC et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (16): e6702. DOI: 10.1097/MD.00000000000006702
35. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11 (11): CD011194. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub3
36. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol* 2019; 114 (2): 233–43. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6
37. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006; 47 (2): 241–59. DOI: 10.1194/jlr.R500013-JLR200
38. Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P et al. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol* 2017; 16 (Suppl. 1: s3–105): s15–s20. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5494
39. Pearson T, Caporaso JG, Yellowhair M et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med* 2019; 8 (2): 617–28. DOI: 10.1002/cam4.1965
40. Tang R, Wei Y, Li Y et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67 (3): 534–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332
41. Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol* 2017; 101 (1): 47–64. DOI: 10.1007/s00253-016-8006-6
42. Маев И.В., Дичева Д.Т., Попова М.Г. и др. Дискинезия желчевыводящих путей. М., 2019. [Maev I.V., Dicheva D.T., Popova M.G. et al. Dyskinesia of the biliary tract. Moscow, 2019 (in Russian).]
43. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018; 28 (3): 63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu diskinezii zhelchevyvodiashchikh putei. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2018; 28 (3): 63–80 (in Russian).]
44. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастрозофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (8): 5–8. [Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N. et al. Duodenogastroesophageal reflux: clinical implications and approaches to therapy. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (8): 5–8 (in Russian).]
45. Kim BT, Kim KM, Kim KN. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1410.
46. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Синдром желтухи в клинической практике. М.: Прима принт, 2017. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bektemirova L.G. Jaundice syndrome in clinical practice. Moscow: Prima print, 2017 (in Russian).]
47. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A. Clinical hepatology: algorithms for diagnosis and treatment. Moscow, 2019 (in Russian).]
48. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013. [Loranskaya I.D. Functional disorders of the biliary tract. Moscow, 2013 (in Russian).]
49. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А. и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач.* 2019; 4: 80–3. [Khlynov I.B., Akimenko R.I., Gurikova I.A. et al. Biliarnyi sladzh: opyt terapii v real'noi klinicheskoi praktike. *Lechashchii vrach.* 2019; 4: 80–3 (in Russian).]
50. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (8): 60–5. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700 [Butorova L.I., Ardatskaya M.D., Osadchuk M.A. et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (8): 60–5. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Андреев Николай Германович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: nicdoctor2009@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5136-0140

Yury A. Kucheryavy – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Nikolai G. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: nicdoctor2009@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5136-0140

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Перспективы применения метабиотиков в комплексной терапии заболеваний кишечника

А.С. Трухманов[✉], Д.Е. Румянцева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]troukh@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить современные данные о роли микробиоты в развитии заболеваний кишечника, рассмотреть методы ее поддержания и коррекции. **Основные положения.** Микробиота человека играет важную роль в поддержании гомеостаза и развитии заболеваний, принимая участие в воспалительных сигнальных путях, метаболических процессах, пищеварении, регуляции клеточного и гуморального иммунного ответа, моторики желудочно-кишечного тракта. Результаты проведенных исследований демонстрируют изменение микробиоты у пациентов с патологией кишечника. В этом свете актуальной представляется коррекция микробиоты с помощью метабиотиков в целях повышения эффективности терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника, воспалительными заболеваниями кишечника, острыми кишечными инфекциями.

Заключение. Включение метабиотиков в состав комплексной терапии заболеваний кишечника повышает ее эффективность. Требуется дальнейшее изучение возможностей коррекции и/или поддержания нормального состава микробиоты с помощью метабиотиков, их воздействия на патогенетические звенья синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: микробиота, метабиотики, синдром раздраженной кишки, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит.

Для цитирования: Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Перспективы применения метабиотиков в комплексной терапии заболеваний кишечника. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 51–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200282

Review

Perspective for the use of metabiotics in the complex therapy of intestinal diseases

Aleksandr S. Trukhmanov[✉], Diana E. Romyantseva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]troukh@mail.ru

Abstract

Aim. To present modern data on the role of microbiota in the development of intestinal diseases, to consider methods for its maintenance and correction.

Key points. The human microbiota plays an important role in maintaining homeostasis and the development of diseases, taking part in inflammatory signaling pathways, metabolic processes, digestion, regulation of the cellular and humoral immune response and gastrointestinal motility. The results of these studies demonstrate changes in the microbiota in patients with intestinal pathology. In this light, it seems relevant to correct the microbiota using metabiotics in order to increase the effectiveness of therapy in patients with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, and acute intestinal infections.

Conclusion. The inclusion of metabiotics in the complex therapy of intestinal diseases increases its effectiveness. Further study of the possibilities of correcting and/or maintaining the normal composition of microbiota using metabiotics as well as their effect on the pathogenetic links of irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases is required.

Key words: microbiota, metabiotics, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

For citation: Trukhmanov A.S., Romyantseva D.E. Perspective for the use of metabiotics in the complex therapy of intestinal diseases. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 51–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200282

Актуальность

Организм человека содержит триллионы прокариотических и эукариотических клеток [1]. Появление метода секвенирования 16S рибосомальной РНК (рРНК) значительно расширило возможности идентификации бактерий и позволило не только определять видовое разнообразие в исходном образце, но и оценивать их количественное соотношение [2, 3]. По данным метагеномных исследований, в теле человека количество обнаруженных микроорганизмов составляет 5–8% массы тела. Наивысшей плотности популяции микробных клеток достигают в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), где они вместе образуют сложное сообщество, называемое кишечной микробиотой. Микробиота может рассматриваться как отдельный орган, принимающий участие в поддержании здоровья человека, переваривании пищи (расщеплении ранее непереваренных компонентов пищи), обмене жиров, жирных кислот, желчных кислот, усвоении кальция, синтезе витаминов, метаболизме лекарственных препаратов, детоксикации вредных соединений, регуляции двигательной функции ЖКТ, клеточном и гуморальном иммунитете.

В настоящее время накоплено много данных, которые демонстрируют патогенетическое влияние нарушений нормального состава микробиоты при разных заболеваниях.

Учитывая огромное многообразие и численность микроорганизмов, населяющих ЖКТ человека, их роль и вклад в развитие заболеваний кишечника, большой интерес представляют способы коррекции и поддержания нормального соотношения микроорганизмов.

Функции микробиоты в организме человека в норме и при патологии

Уже в раннем детском возрасте определяются признаки взаимодействия между кишечником и микробиотой, когда в стерильный после рождения ЖКТ ребенка постепенно начинают поступать бактерии [4]. На протяжении всей жизни человека на состав микробиоты оказывают влияние множество факторов. Микробиота новорожденного зависит от способа родоразрешения. При естественных родах основным представителем являются *Lactobacillus* spp., а при кесаревом сечении – *Staphylococcus*, *Streptococcus* или *Propionibacteria* [5–7]. В дальнейшем такие факторы, как характер вскармливания (грудное молоко или молочная смесь), введение прикорма, генетика младенца, использование антибактериальных препаратов и воздействие окружающей среды, дополнительно формируют микробиоту в раннем детском возрасте [8]. Затем по мере расширения рациона питания микробиота ребенка к трем годам становится схожей с микробиотой взрослых [9].

В нормальных условиях ЖКТ обеспечивает устойчивую среду обитания для микробиоты, которая поддерживает ее структурную и функциональную целостность. Нарушение становления нормального состава микробиоты в раннем детском возрасте способно привести к разным заболеваниям. Например, в исследовании, проведенном S. Shaw и соавт., было высказано предположение, что лечение антибиотиками в раннем детском возрасте значительно увеличивает риск развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в зрелом возрасте [10]. Исследования на животных продемонстрировали, что в созревании энтеральной нервной системы (ЭНС), а также центральной нервной системы (ЦНС) важную роль играет колонизация ЖКТ микроорганизмами [11].

Взаимодействие микробиоты и организма хозяина происходит на всем протяжении ЖКТ. Нормальная моторика обеспечивает относительное постоянство микрофлоры, которая, в свою очередь, воздействует на нейроэндокринную функцию слизистой оболочки с помощью нейромедиаторов (оксида азота, субстанции P) и конечных продуктов ферментации бактерий (короткоцепочечных жирных кислот – КЦЖК, деконъюгированных солей желчных кислот) и способствует поддержанию сенсорных и моторных функций. Кроме того, микробиота регулирует созревание и функционирование иммунной системы [12–14]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что кишечная микробиота регулирует развитие, функцию мозга и поведение [15–18]. Микробиота участвует в развитии и функционировании астроцитов и микроглии, которые обеспечивают нейрофизиологические процессы, такие как развитие нервной системы, иммунную активацию ЦНС, нейротрансмиссию и целостность гематоэнцефалического барьера [15].

Микробиота принимает важное участие в двусторонней коммуникации, названной ось «микробиота–кишечник–мозг» (the brain–gut–microbiota axis) [19]. Эта ось представляет двунаправленную связь между кишечником, микробиотой и нервной системой и объединяет в себя ЦНС, включающую в себя симпатические и парасимпатические ветви вегетативной нервной системы, ЭНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Объединение влияний нервной и гормональной систем позволяет мозгу регулировать деятельность функциональных эффекторных клеток кишечника, таких как иммунные клетки, эпителиальные клетки, кишечные нейроны, клетки гладких мышц, интерстициальные клетки Кахала и энтерохромаффинные клетки. С другой стороны, на эти же клетки способна оказывать влияние микробиота кишечника [20], которая вносит вклад во взаимную коммуникацию «кишка–мозг» [21].

Изменения микробиоты могут вызвать нарушения в моторной функции кишечника и его чувствительности. Кроме того, возможно, они ведут к дальнейшему поддержанию моторных дисфункций, висцеральной гиперчувствительности и играют роль в регуляции висцеральной боли [22]. Точные механизмы такого действия микробиоты в настоящее время активно изучаются.

Говоря о широком разнообразии микроорганизмов, населяющих кишечник, следует помнить, что микробиота в просвете кишки (просветная) и на поверхности ее слизистой оболочки (пристеночная) отличается. Пристеночная микробиота с помощью лектинов фиксирована на наружной мембране эпителиоцитов и защищена экзополисахаридно-муциновой пленкой, благодаря чему обладает большим постоянством [23]. Несмотря на то, что микробный профиль каждого человека различен, 3/4 микробиоты представлены двумя основными типами бактерий – *Firmicutes* и *Bacteroides* [24]. Бактерии вызывают повышенную пролиферацию эпителиальных клеток, усиление целостности эпителии кишечника через транслокацию белков плотных контактов и, таким образом, способны участвовать в поддержании барьерной функции кишки. Кишка обладает

защитными механизмами против микроорганизмов, их антигенов и токсинов. К этим механизмам относятся улучшение барьерной функции, моторики, стимуляция иммунной системы, а также поддержание нормальной реакции на бактерии, живущие в кишке, и питательные вещества (через иммунную модуляцию и иммунную толерантность).

G. Barbara и соавт. в 2005 г. [11] описали 3 механизма, с помощью которых микробиота может влиять на моторную функцию кишечника. Первый механизм реализуется посредством высвобождения бактериальных веществ и/или конечных продуктов бактериальной ферментации просветной микробиоты; второй – через кишечные нейроэндокринные факторы, на которые значительное влияние оказывает пристеночная микробиота; третий – осуществляется опосредованно через эффекты медиаторов, освобождающихся при иммунной реакции кишечника.

Бактериальными веществами, влияющими на моторику, являются ферменты, участвующие в переносе и синтезе γ -аминомасляной кислоты, везикуло-ассоциированный белок-33 [25], участвующий в выпуске нейромедиатора, кишечный γ -актин и богатый цистеином белок-2, которые являются специфическими мышечными белками [26, 27], также хемотаксические пептиды бактериальных производных, например формил-метионил-лейцил-фенилаланин, стимулирующий ЭНС и первичные афферентные нервы [27].

Кроме того, влияние на моторику кишечника, прежде всего на подвздошную [28] и ободочную [29] кишку, могут оказывать конечные продукты ферментации углеводов и гликопротеинов бактериями кишечника – КЦЖК, такие как пропионат, бутират, ацетат. Генерация мощных двигательных реакций КЦЖК была продемонстрирована не только на животных, но и на человеке. КЦЖК способны стимулировать симпатическую нервную систему, высвобождение серотонина в слизистой оболочке, а также оказывать влияние на память и обучение [30].

В кишечнике влияние микробиоты реализуется путем воздействия бактериальных компонентов на различные «рецепторы распознавания образов» (pattern recognition receptors) [31, 32]. В настоящее время известно три семейства сигнальных рецепторов, распознающих патогенные структуры и индуцирующих врожденный иммунный ответ. К ним относятся толл-подобные рецепторы (TLRs), I-подобные рецепторы, которые индуцируются ретиноевой кислотой, и Nod-подобные рецепторы.

TLRs экспрессируются на поверхности клеточной мембраны, в цитоплазме, на эндоплазматическом ретикулуле, эндосомах и лизосомах [33]. Известно, что помимо TLR4, распознающего ЛПС, в кишечнике обнаруживаются и другие TLRs. TLR2/TLR6 распознает липопептиды (например, липотейхоевую кислоту); TLR3 – вирусную двухцепочечную РНК; TLR5 – флагеллин; TLR9 – CpG ДНК [34, 35]. Отсутствие сигналов от TLR4 замедляет моторику органов ЖКТ и задерживает транзит по кишечнику.

Nod-подобные цитоплазматические рецепторы контактируют с мурамил-дипептидом (мономер пептидогликана клеточной стенки бактерий), способным вызывать индукцию как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [36]. В результате активация Nod-подобных рецепторов образуются инфламмосомы – особые белковые комплексы в макрофагах и нейтрофилах, которые приводят к запуску реакций врожденного иммунитета.

Микроорганизмы, ассоциированные с заболеваниями кишечника

В настоящее время продемонстрировано изменение микробиоты кишечника при разных заболеваниях, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), дивертикулярная болезнь, ВЗК, хронический запор, синдром избыточного бактериального роста, антибиотикоассоциированная диарея.

Исследование L. Zhu и соавт. с использованием метода секвенирования гена 16S рРНК продемонстрировало существенные различия микробиоты у лиц с запорами и без [37]. У пациентов с запорами наблюдалось уменьшение бактерий рода *Bacteroidetes* (семейство *Bacteroidaceae*, порядок *Bacteroidales*, класс *Bacteroidia*, тип *Bacteroidetes*, царство *Bacteria*) и *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*, порядок *Bacteroidales*, класс *Bacteroidia*, тип *Bacteroidetes*, царство *Bacteria*), увеличение представителей нескольких родов и семейств типа *Firmicutes*. Самыми частыми представителями рода *Prevotella* были *P. disiens*, *P. copri*, и *P. corporis*, которые посредством выделения бактериальных метаболитов, прежде всего бутирата, способствует усилению запора у пациентов. Действие бутирата реализуется посредством ингибирования секреции муцина бокаловидными клетками, уменьшения объема каловых масс за счет усиленной абсорбции воды и электролитов в кишке, а также ингибирования сокращения гладкой мускулатуры толстой кишки и замедления транзита по ободочной кишке.

Микробиота принимает участие в развитии ВЗК. Согласно современным представлениям в патогенезе ВЗК помимо генетических и иммунных факторов важную роль играет нарушение барьерной функции кишечника, которое способствует бактериальной транслокации микроорганизмов и их метаболитов из просвета кишечника в кровеносную и лимфатическую систему, что в дальнейшем приводит к формированию воспалительного ответа и нарушению регуляции иммунного ответа [38].

У пациентов с ВЗК было обнаружено увеличение относительного количества бактерий, относящихся к *Proteobacteria*, *Fusobacterium* и *Ruminococcus gnavus*, в сочетании с уменьшением таких, как *Lachnospiraceae*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* и *Sutterella* [39].

В другом исследовании было продемонстрировано снижение количества микроорганизмов видов *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus torques* и *Clostridium lavalense* у пациентов с болезнью Крона. Кроме того, была выявлена прямая корреляция между количеством бактерий вида *F. prausnitzii* и риском возникновения рецидивов болезни Крона после оперативного лечения [40].

СРК является гетерогенным функциональным расстройством с многофакторным патогенезом, распространенность которого достигает 10–15% [41]. В патофизиологии СРК важную роль играют нарушение взаимодействия в нейроэндокринной системе по оси «головной мозг–кишечник», нарушение

двигательной активности, повышение проницаемости кишечной стенки, развитие висцеральной гиперчувствительности и воспаления «низкой степени активности» [42–44]. Изменение состава кишечной микробиоты оказывает влияние на данные патофизиологические механизмы, а постоянство микробного состава является необходимым условием адекватного функционирования оси «мозг–кишка–микробиота».

Важную роль микробиоты в патогенезе СРК подтверждают данные, демонстрирующие повышенный риск возникновения симптомов СРК после эпизодов гастроэнтерита и связь с предшествующим применением антибиотиков [45, 46]. Многочисленные исследования показали изменение микробных профилей у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми

людьми [47–50]. Прежде всего были выявлены снижение общего микробного разнообразия и изменение соотношения разных видов микроорганизмов [51]. У больных было выявлено увеличение относительного количества *Firmicutes*, преимущественно *Clostridium XIVa* и *Ruminococcaceae*, а также уменьшение относительного количества *Bacteroidetes* [47–49, 52]. Кроме того, в исследованиях было продемонстрировано уменьшение *Bifidobacterium* в составе как пристеночной, так и полостной микробиоты [49, 53–56].

Патогенетическое обоснование применения метабиотиков для коррекции микробиоты

Важная роль нарушения нормального соотношения микроорганизмов

БАКТИСТАТИН® – СОЗДАН ДЛЯ ЗДОРОВОГО КИШЕЧНИКА!

60 капсул

СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

БАКТИСТАТИН®

Метаболиты *Bacillus subtilis* | Природный сорбент цеолит | Пребиотик

БАКТИСТАТИН в отличие от других¹ содержит 3 компонента, которые усиливают действие друг друга и помогают поддержать собственную микрофлору кишечника в норме!

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

¹ На основании анализа состава продуктов сегмента. Информация по составу продуктов взята с официального сайта – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Роспотребнадзор, май 2018, <http://www.gosspotrebnadzor.ru>. Раздел Реестр свидетельств о государственной регистрации <http://fp.crc.ru> Информация предназначена для медицинских работников.

ЖКТ обуславливает целесообразность включения в комплексное лечение заболеваний кишечника препаратов, поддерживающих и восстанавливающих симбиотическую микробиоту.

Наиболее перспективными препаратами для лечения нарушений микробиоты ЖКТ в настоящее время являются метаболиты. Метаболиты представляют собой низкомолекулярные соединения микробного происхождения (структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или сигнальные молекулы с известной химической структурой, и/или их метаболиты). Их применение позволяет оптимизировать физиологические функции, а также оказывать влияние на эпигенетические, метаболические, регуляторные, иммунные, транспортные, нейрогормональные, поведенческие реакции, которые связаны с жизнедеятельностью симбиотической микробиоты человека [57]. Кроме того, за счет антигенной структуры чужеродных для организма человека микроорганизмов, включенных в состав метаболита, мы можем безопасно активировать собственную иммунную функцию кишечника, так как живых бактерий в метаболите нет.

Данная группа препаратов обладает очевидными преимуществами по сравнению со своими предшественниками пробиотиками и пребиотиками. Во-первых, метаболиты отличаются высокой биодоступностью, что чрезвычайно важно в клинической практике [58]. Доказано, что 95–97% метаболитических веществ доходят до толстой кишки в неизменном виде. Во-вторых, за счет нахождения в активной форме они начинают работать сразу после попадания в ЖКТ. В-третьих, они не вступают в антагонистические отношения с собственной микробиотой пациента.

Одним из представителей метаболитов является Бактистатин, состоящий из активных метаболитов *Bacillus subtilis* штамм 3 (пробиотическая составляющая), цеолита (энтеросорбент), гидролизата соевой муки (пребиотическая составляющая) [59].

Бактерии *B. subtilis* обладают бактерицидной и фунгицидной активностью, являются антагонистами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как сальмонелла, протей, стафилококки, стрептококки, дрожжевые грибки. Также бактерии *B. subtilis* известны способностью продуцировать витамины и ферменты (амилазы, протеазы).

В состав Бактистатина входят несколько видов метаболитов *B. subtilis*:

- Метаболиты с антибактериальной активностью угнетают патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника.
- Метаболиты с ферментной активностью (гидролитические энзимы) способствуют полноценному пищеварению.
- Чужеродные антигенные структуры бактерии повышают иммунозащитные функции организма человека [60].

В состав Бактистатина входит цеолит Холинского месторождения. Благодаря системе каналов и полостей, которые пронизывают кристаллы данного цеолита этот адсорбент обладает хорошо развитой внутренней поверхностью, доступной для адсорбируемых молекул. Цеолит осуществляет адсорбцию токсинов в ЖКТ, не взаимодействуя с полезными веществами (аминокислотами, белками, витаминами), а также обеспечивает пролонгированное высвобождение активных компонентов Бактистатина.

Гидролизат соевой муки, являясь естественным источником аминокислот и полноценного белка, создает наиболее благоприятные условия для восстановления и роста собственной нормальной микробиоты кишечника.

Данный препарат продемонстрировал свою эффективность в составе комплексной терапии у пациентов с язвенным колитом разной степени тяжести [60]. В исследование были включены 30 больных, страдающих язвенным коли-

том, которые были разделены на две группы. Одна группа получала только базисную терапию (Салофальк, преднизолон, азатиоприн), вторая – базисную терапию в комбинации с Бактистатином. Через 3 нед у лиц, получавших метаболит, наблюдалась положительная клиническая динамика: уменьшились метеоризм, нормализовался стул, более чем у 1/2 уменьшилась или купировалась боль в животе. Также у этих больных было выявлено повышение концентрации КЦЖК в кале, исследованном с помощью газожидкостной хроматографии. Авторами был сделан вывод о существенном повышении эффективности терапии язвенного колита при совместном использовании базисных препаратов и метаболитов.

Исследование посевов кала и водородного дыхательного теста у 40 пациентов с постинфекционным СРК на фоне 4-недельного курса Бактистатина продемонстрировало не только устойчивую клиническую ремиссию (уменьшение вздутия, боли в животе, нормализация стула, исчезновение примеси слизи в кале), но и снижение уровней условно-патогенных бактерий, повышение содержания *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также купирование синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [61].

В другом исследовании также была продемонстрирована эффективность монотерапии Бактистатином у пациентов с СРК [62]. Выявлено не только облегчение клинической симптоматики (уменьшение болевого синдрома, нормализация стула), но и повышение качества жизни пациентов.

Также Бактистатин продемонстрировал свою эффективность в комплексной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей [63]. Применение Бактистатина привело к сокращению продолжительности основных симптомов заболевания (лихорадки, боли в животе и диарейного синдрома), а также изменению микробиоценоза толстой кишки, выражающемуся в увеличении доли облигатных, факультативных бактерий и уменьшении условно-патогенных. Наблюдалось сокращение частоты назначения антимикробной терапии в группе пациентов, принимающих Бактистатин.

Заключение

Согласно современным представлениям микробиота принимает участие в поддержании моторных, сенсорных и иммунологических функций органов ЖКТ. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали изменение состава микробиоты при СРК, хроническом запоре, ВЗК, острой кишечной инфекции.

Применение метаболитов в составе комплексной терапии при заболеваниях кишечника способствует повышению эффективности лечения. Таким образом, дальнейшее изучение механизмов коррекции микробиоты с помощью метаболитов является весьма перспективным направлением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220–30.
2. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; 24 (5): 85–91.
[Poluektova E.A., Liashenko O.S., Shifrin O.S. et al. Sovremennyye metody izucheniya mikroflory zheludочно-kishechnogo trakta cheloveka. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2014; 24 (5): 85–91 (in Russian).]
3. Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26 (4): 4–13.

- [Kardymon O.L., Kudriavtseva A.V. Molekuliarno-geneticheskie metody dlia issledovaniia mikrobioma kishechnika. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (4): 4–13 (in Russian).]
4. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011; 21 (5): 17–27.
[Kuchumova S.Iu., Poluektova E.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Fiziologicheskoe znachenie kishechnoi mikroflory. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2011; 21 (5): 17–27 (in Russian).]
 5. Dominguez-Bello MG et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971–5.
 6. Bäckhed F et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 690–703.
 7. Dominguez-Bello MG et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016; 22: 250–3.
 8. Tamburini S, N Shen, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature Medicine* 2016; 22: 713–22.
 9. Yatsunenko T et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222–7.
 10. Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2687–92.
 11. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2560–8.
 12. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121–41.
 13. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016; 535: 75–84.
 14. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341–52.
 15. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017; 20 (2): 145–55.
 16. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 735–42.
 17. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–12.
 18. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 565–76.
 19. Мухина А.Ю. Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтицина у крыс. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2019.
[Mukhina A.Iu. Vzaïmosviaz' sostoiianiia mikrobioty tolstoi kishki i funktsii nervnoi sistemy v usloviakh immobilizatsionnogo stressa i primeneniia proizvodnogo taftitsina u krys. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. K., 2019 (in Russian).]
 20. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500–12.
 21. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306–14.
 22. Rodríguez-Fandiño O, Hernández-Ruiz J, Schmulson M. From Cytokines to Toll-Like Receptors and Beyond – Current Knowledge and Future Research Needs in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16 (4): 363–73.
 23. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. М.: ГРАНТЪ, 1998.
[Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition. T. 2. Socio-ecological and clinical consequences of imbalance in the microbial ecology of humans and animals. Moscow: GRANT, 1998 (in Russian).]
 24. Palmer C, Bik E, DiGiulio D et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: e177.
 25. Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JL. Getting a grip on things: How do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol* 2004; 5: 569–73.
 26. Xu J et al. Inaugural Article: Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10452–9.
 27. Hooper LV, Wong MH, Thelin A et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881–4.
 28. Cherbut C, Aube AC, Blottiere HM, et al. In vitro contractile effects of short chain fatty acids in the rat terminal ileum. *Gut* 1996; 38: 53–8.
 29. Rondeau MP, Meltzer K, Michel KE, et al. Short chain fatty acids stimulate feline colonic smooth muscle contraction. *J Feline Med Surg* 2003; 5: 167–73.
 30. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28 (2): 203–9.
 31. Spiller R, Jenkins D, Thornley J et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in postdysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804–11.
 32. Guarino MP, Sessa R, Altomare A et al. Human colonic myogenic dysfunction induced by mucosal lipopolysaccharide translocation and oxidative stress. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 1011–6.
 33. Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32 (3): 305–15.
 34. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 (9): 1583–97.
 35. Шульпекова Ю.О. Кишечный микробиом как особый орган. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24 (6): 82–8.
[Shulpekova Yu.O. The gut microbiome as a special organ. *Grew up. zhurn. gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014; 24 (6): 82–8 (in Russian).]
 36. Eamonn M, Quigley M. Microflora Modulation of Motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17 (2): 140–7.
 37. Zhu L, Liu W, Alkhour R et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014; 46 (18): 679–86.
 38. Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В. и др. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (2): 12–22.
[Akin'shina A.I., Smirnova D.V., Zagainova A.V. et al. Perspektivy ispol'zovaniia metodov korrektsii mikrobioty pri terapii vospalitel'nykh zabolevanii kishechnika. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (2): 12–22 (in Russian).]
 39. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017; 152 (2): 327–339.e4.
 40. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105 (43): 16731–6.
 41. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–21.
 42. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (1): 84–92.
[Ivashkin V.T., Zol'nikova O.Iu. Sindrom razdrzhennoho kishechnika s pozitsii izmenenii mikrobioty. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (1): 84–92 (in Russian).]
 43. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (5): 99–103.
[Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Rimskie kriterii sindroma razdrzhennoho kishechnika IV peresmotra: est' li printsipial'nye izmeneniia? Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (5): 99–103 (in Russian).]
 44. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 19.
 45. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and metaanalysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 535–44.
 46. Villarreal AA, Aberger FJ, Benrud R et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ* 2012; 111: 17–20.
 47. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology* 2010; 156: 3205–15.
 48. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997–1006.
 49. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig GHJ et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1792–801.
 50. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737–45.
 51. Шульпекова Ю.О., Бабаева Г.Г., Русяев В.Ю. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (4): 7–14.
[Shulpekova Iu.O., Babaeva G.G., Rusiaev V.Iu. Patogeneticheskoe obosnovanie lechebnogo vozdeïstviia na mikrobiotu pri sindrome razdrzhennoho kishechnika. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (4): 7–14 (in Russian).]
 52. Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E et al. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 95.
 53. Kerckhoffs APM, Samsom M, van der Rest ME et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2887–92.
 54. Malinen E, Rintilä T, Kajander K et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 373–82.
 55. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982; 5: 185–94.

56. Si JM, Yu YC, Fan YJ et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1802–5.
57. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2018; 151 (3): 83–92. [Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B. et al. Metabiotiki – novaia tekhnologija profilaktiki i lecheniia zabolovani, svyazannykh s mikroekologicheskimi narusheniami v organizme cheloveka. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2018; 151 (3): 83–92 (in Russian).]
58. Ардатская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции. *Трудный пациент*. 2017; 6–7 (15): 35–9. [Ardatskaia M.D., Stolarova L.G., Arkhipova E.V., Filimonova O.Yu. Metabiotiki kak estestvennoe razvitiie probioticheskoi kontseptsii. *Trudnyi patsient*. 2017; 6–7 (15): 35–9 (in Russian).]
59. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минускин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013; 2: 51–8. [Ardatskaia M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Novye vozmozhnosti diagnostiki i korektsii mikroekologicheskikh narushenii kishchelnika. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2013; 2: 51–8 (in Russian).]
60. Павленко В.В., Катаганова Г.А., Александрова С.Б. и др. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника: оценка эффективности пробиотического комплекса «Бактистатин» в терапии больных язвенным колитом. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: [Pavlenko V.V., Kataganova G.A., Aleksandrova S.B. et al. Probiotiki i vospalitel'nye zabolovaniia kishchelnika: otsenka effektivnosti probioticheskogo kompleksa "Baktistatin" v terapii bol'nykh iazvennym kolitom. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2015; 5 (in Russian).]
61. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Эффективность препарата Бактистатин в лечении постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. *Лечебное дело*. 2017; 3: 54–60. [Agafonova N.A., Iakovenko E.P., Ivanov A.N., Iakovenko A.V. Effektivnost' preparata Baktistatin v lechenii postinfektsionnogo sindroma razdrzhennogo kishchelnika. *Lechebnoe delo*. 2017; 3: 54–60 (in Russian).]
62. Шкляев А.Е. Улучшение качества жизни больных с синдромом раздраженного кишечника на фоне приема пробиотического комплекса. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2016; 1: 27–30. [Shklyaev A.E. Uluchshenie kachestva zhizni bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishchelnika na fone priema probioticheskogo kompleksa. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016; 1: 27–30 (in Russian).]
63. Бехтерева М.К., Лукьянова А.М., Хорошева Т.С. и др. Современные подходы к рациональной терапии бактериальных диарей. *Лечащий врач*. 2014; 12: 54–7. [Bekhtereva M.K., Luk'ianova A.M., Khorosheva T.S. et al. Sovremennye podkhody k ratsional'noi terapii bakterial'nykh diarei. *Lechashchii vrach*. 2014; 12: 54–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухманов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: troukh@mail.ru

Румянцева Диана Евгеньевна – врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко УКБ №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Aleksandr S. Trukhmanov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: troukh@mail.ru

Diana E. Rumyantseva – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Пробиотики в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: эффективность с позиции доказательной медицины

М.В. Леонова[✉]

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Россия

[✉]anti23@mail.ru

Аннотация

Пробиотики представляют клинически важные микроорганизмы, имеющие полезные свойства для кишечной микробиоты и способность влиять на заболеваемость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Приведен научный обзор результатов большого числа метаанализов исследований (с 2004 по 2019 г.) по оценке эффективности применения пробиотиков при лечении острой диареи, антибиотикоассоциированной диареи, эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*, при функциональном запоре. По данным 9 метаанализов (из них 2 Кокрейновских метаанализа), применение пробиотиков для лечения острой диареи у взрослых и детей позволяет достоверно сократить продолжительность диареи более чем на 1 сут и способствовать ускорению излечения через 3–4 дня. Наиболее выраженный эффект пробиотиков при острой диарее отмечен у детей до 5 лет, в связи с чем пробиотики включены в Европейские рекомендации для лечения острого гастроэнтерита у детей. По данным 12 метаанализов (из них 3 Кокрейновских метаанализа) пробиотики показали значимую эффективность в предупреждении и лечении антибиотикоассоциированной диареи, снижая риск развития диареи на 40% и более в разных популяциях пациентов (взрослые, пожилые, дети). В 2 Кокрейновских метаанализах показана эффективность пробиотиков для предупреждения диареи, вызванной инфекцией *Clostridioides difficile*, снижая риск на 60% и более. В 14 метаанализах установлена эффективность пробиотиков в дополнение к разным схемам эрадикационной терапии *H. pylori* в увеличении частоты эрадикации и снижении риска развития побочных эффектов антибиотиков на 40–50%, что получило значимость в клинических рекомендациях Маастрихт V (Maastricht V). В 10 метаанализах установлена эффективность пробиотиков по влиянию на кишечный транзит при функциональном запоре, кроме того, пробиотики способствовали уменьшению запоров. Наибольшую клиническую значимость для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ получили два вида пробиотиков – *Lactobacillus* и *Saccharomyces*, а именно штаммы *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii*, для лечения функциональных запоров – пробиотики рода *Bifidobacterium lactis*. Кроме того, установлен дозозависимый эффект пробиотиков, и наибольший эффект проявляется при использовании высоких дозировок – не менее 10⁹–10¹⁰ КОЕ/сут. Доказательность применения пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ у взрослых и детей также определена в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации 2017 г.

Ключевые слова: пробиотики, острая диарея, антибиотикоассоциированная диарея, инфекция *Clostridioides difficile*, инфекция *Helicobacter pylori*, функциональный запор.

Для цитирования: Леонова М.В. Пробиотики в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: эффективность с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 57–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200195

Review

Probiotics in the treatment of gastrointestinal diseases: effectiveness from the standpoint of evidence-based medicine

Marina V. Leonova[✉]

Association of Clinical Pharmacologists, Russia

[✉]anti23@mail.ru

Annotation

Probiotics are clinically important microorganisms which have beneficial effects on the gut microbiota and are able to affect the incidence of gastrointestinal diseases. The article provides a scientific review of a large number of meta-analyses of studies (2004–2019) on assessing the effectiveness of the use of probiotics for the treatment of acute diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, eradication therapy for *Helicobacter pylori*, and functional constipation. According to the data of 9 meta-analyses (including 2 Cochrane meta-analyses), the use of probiotics for the treatment of acute diarrhea in adults and children can reliably reduce the duration of diarrhea by more than 1 day and accelerate the achievement of cure in 3–4 days. The most pronounced effect of probiotics in acute diarrhea was noted in children under 5 years of age, and therefore probiotics are included in the European guidelines for the treatment of acute gastroenteritis in children. According to the data of 12 meta-analyses (including 3 Cochrane meta-analyses), probiotics have significant effectiveness in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea by reducing the risk of diarrhea by 40% or more in different patient populations (adults, the elderly, children). Two Cochrane meta-analyses have shown the efficacy of probiotics in preventing diarrhea caused by *Clostridioides difficile* infection via reducing the risk by 60% or more. Fourteen meta-analyses have demonstrated the effectiveness of probiotics when taking in addition to different regimens of *H. pylori* eradication therapy, by increasing the rate of eradication and reducing the risk of side effects of antibiotics by 40–50%, which gained significance in the Maastricht V clinical guidelines. In 10 meta-analyses, the effectiveness of probiotics in influencing intestinal transit in functional constipation was established, in addition, probiotics contributed to the improvement of constipation. Two types of probiotics have the greatest clinical significance for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases, they are *Lactobacillus* and *Saccharomyces*, namely strains of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii*, for the treatment of functional constipation – probiotics of the genus *Bifidobacterium lactis*. In addition, a dose-dependent effect of probiotics has been established, and the greatest effect is manifested when using high dosages – at least 10⁹–10¹⁰ CFU / day. The evidence for the use of probiotics in the treatment of gastrointestinal diseases in adults and children is also defined in the 2017 Guidelines of the World Gastroenterological Organization.

Key words: probiotics, acute diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridioides difficile* infection, *Helicobacter pylori* infection, functional constipation.

For citation: Leonova M.V. Probiotics in the treatment of gastrointestinal diseases: effectiveness from the standpoint of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 57–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200195

Улучшение здоровья человека с помощью модуляции микробиома – развивающаяся стратегия, которая является частью комплексного, целостного подхода к здоровому образу жизни.

Пробиотик – определение сформулировано как «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина». Данный тер-

мин и определение даны Всемирной организацией здравоохранения и Food and Agriculture Organization of the United Nations США в 2001 г. и в дальнейшем поддержаны Всемирной организацией гастроэнтерологии, Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов [1, 2]. Министрствами здравоохранения Канады и Италии принят перечень основных видов бактерий в качестве пробиотиков:

Bifidobacterium (adolescentis, animalis, bifidum, brevis longum) и *Lactobacillus (acidophilus, casei, fermentum, gasseri, johnsonii, paracasei, plantarum, rhamnosus u salivarius)* в минимальном оптимальном количестве жизнеспособных клеток на уровне 1×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ) в день [3, 4].

Общая польза пробиотиков заключается в создании более благоприятной среды для кишечной микробиоты с помощью общих механизмов для большинства пробиотиков. Два главных общих преимущества, связанных с пробиотиками, – поддержка здорового пищеварительного тракта и здоровой иммунной системы [2]. При этом поддержка здоровой иммунной системы варьирует от предотвращения аллергических заболеваний до подавления воспаления и усиления противоинфекционной активности, а также поддержки здоровья репродуктивного тракта, ротовой полости, легких, кожи и кишечника.

Хотя механизмы действия пробиотиков на молекулярном уровне в значительной степени неизвестны, их действие опосредуется несколькими способами [5]:

- 1) путем прямого взаимодействия со сложной экосистемой кишечника и микрофлорой внутри просвета кишечника;
- 2) взаимодействием с кишечной слизью, энтероцитами, локальной иммунной системой слизистой оболочки кишки и кишечной нервной системой, определяя барьерные эффекты, участвуя в процессах пищеварения и прямого метаболического действия на кишечник, обеспечивая ферментативную активность;
- 3) через передачу сигналов за пределы кишечника в системную иммунную систему, печень и другие потенциальные органы.

Наиболее общие механизмы действия пробиотиков связаны с такими эффектами, как нормализация нормальной микробиоты, антагонизм к потенциальным патогенам и устойчивость к колонизации, регуляция кишечного транзита (см. рисунок) [2]. Эффекты, свойственные отдельным видам пробиотиков, связаны с синтезом витаминов, ферментативной активностью, метаболизмом желчных солей, усилением кишечного барьера. Метаболические эффекты пробиотиков проявляются в способности изменять ферментативные процессы во рту и кишечнике, а также метаболические процессы в слизистой оболочке кишечника. Их потенциальное влияние на метаболизм пищевых компонентов в просвете тонкой кишки включает переваривание лактозы, метаболизм липидов, таких как холестерин, и метаболизм оксалатов. В толстой кишке они способствуют метаболизму трудноусвояемых пищевых углеводов (например, пребиотиков) и оказывают благоприятное влияние на метаболизм белка и аммиака в толстой кишке [6].

Штаммы *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, а также некоторые штаммы *Saccharomyces* являются одними из наиболее широко используемых пробиотиков при расстройстве ЖКТ. Среди лактобацилл пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* наиболее широко известен и хорошо изучен, обладает рядом важных характеристик: высокой устойчивостью к кислотности в желудке и ЖКТ, высокой адгезивностью и высокой противомикробной активностью против многих патогенов [7]. Так, употребление лиофилизированного порошка *L. rhamnosus GG* колонизирует ЖКТ в течение 1–3 дней у большинства людей и до 7 дней – примерно у 30% пациентов [8].

Пробиотики в лечении и профилактике острой диареи

Острая инфекционная диарея как главное клиническое проявление острого гастроэнтерита может быть вызвана различными этиологическими факторами (бактериями, вирусами) и условиями развития (амбулаторные или госпитальные) и поэтому не всегда требует применения антибактериальных препаратов. Главным образом развитию острой диареи подвержены дети, особенно младшей возрастной

Основные эффекты пробиотиков (адаптировано [2]).

Редкие штамм-специфические эффекты

- неврологические
- иммунологические
- эндокринологические
- продукция биоактивных веществ

Частые класс-эффекты

- синтез витаминов
- прямой антагонизм к патогенам
- усиление кишечного барьера
- участие в метаболизме желчи
- ферментная активность
- нейтрализация канцерогенов

Распространенные эффекты для большинства пробиотиков

- колонизация кишечника и урогенитальной системы
- нормализация микробиоты
- конкурентный антагонизм к патогенам
- регуляция кишечного транзита
- функционирование энтероцитов
- продукция короткоцепочечных жирных кислот

группы (до 5 лет). Инфекционная диарея может иметь персистирующий характер, что встречается от 3 до 20% всех эпизодов диареи у детей в возрасте до 5 лет и сопровождается повышением смертности. В целом острая инфекционная диарея представляет большую медико-социальную проблему.

В соответствии с международным консенсусом COMMENT (Consensus Group on Outcome Measures Made in Pediatric Enteral Nutrition Clinical Trials) определены 5 наиболее важных критериев исхода для оценки эффективности лекарственных препаратов по лечению острой диареи в клинических исследованиях (КИ): продолжительность диареи (основной исход), степень дегидратации, необходимость госпитализации (или продолжительность госпитализации для стационарных больных), доля излеченных через 48 ч и побочные эффекты; для исследований по профилактике развития диареи: частота случаев диареи (основной исход), профилактика обезвоживания, профилактика госпитализации и побочные эффекты [9].

В КИ и метаанализах проводили оценку эффективности применения нескольких штаммов пробиотиков для лечения и профилактики острого гастроэнтерита (острой диареи) у детей: *L. rhamnosus GG*, другие штаммы лактобактерий – *L. reuteri*, *L. acidophilus*, а также *Saccharomyces boulardii*.

Более обобщенные результаты эффективности пробиотиков в лечении острой инфекционной диареи нашли отражение в Кокрейновских метаанализах 2004 и 2010 гг., объединивших результаты рандомизированных КИ (РКИ). Уже в первом метаанализе 2004 г. (23 КИ, n=1917), проведенном в объединенной группе детей и взрослых, выявлена эффективность применения пробиотиков как по сокращению продолжительности диареи (-30,48 ч, $p < 0,0001$), так и по снижению частоты диареи через 3 дня (относительный риск – ОР 0,66, $p < 0,0001$), и результаты не отличались в подгруппах детей и взрослых [10]. Анализ эффективности в зависимости от штаммов пробиотиков, включая *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, показал значимое сокращение продолжительности диареи на 31,18, 36, 25,33, 13,6 ч соответственно.

Во втором метаанализе 2010 г. (63 КИ, n=8014), проведенном преимущественно в детской популяции, первичные исходы показали значимое сокращение средней продолжительности диареи на 24,76 ч ($p < 0,00001$) и снижение частоты диареи продолжительностью ≥ 4 дней (ОР 0,41, $p < 0,00001$) [11]. Более детальный анализ в зависимости от видов штаммов пробиотиков подтвердил высокую эффективность *L. rhamnosus GG* по сокращению продолжительности диареи (-26,69 ч, $p < 0,0001$) и снижению частоты длительности диареи ≥ 4 дней (ОР 0,59, $p < 0,007$), а для штамма *S. boulardii* – по снижению частоты длительности диареи ≥ 4 дней (ОР 0,37, $p < 0,00049$). Кроме того, не было значимого различия в эффективности одного или комбинации штаммов пробиотиков, но большая значимость относилась к живым формам пробиотиков в сравнении с убитыми формами по сокращению продолжительности диареи

(-26,55 ч, $p < 0,00001$ и -10,39, $p = 0,32$). Анализ доз пробиотиков показал эффективность применения как низкой $\leq 10^6$, так и высокой $\geq 10^6$ КОЕ/сут доз.

В 2 последовательных метаанализах (2007 и 2013 гг.) оценивали эффективность штамма *L. rhamnosus* GG для лечения острого гастроэнтерита у детей. В первом метаанализе (8 РКИ, $n = 988$) применение пробиотика в комплексной терапии сопровождалось сокращением продолжительности диареи на 1,1 дня ($p = 0,008$), в том числе ротавирусной этиологии – на 2,1 дня ($p = 0,006$) [12]. Кроме того, отдельно анализировали длительность диареи по дням, и применение пробиотика достоверно снижало риск продолжения диареи на 2-й день (ОР 0,37, $p = 0,02$), на 3-й день (ОР 0,56, $p = 0,0005$) и затяжного течения более 7 дней (ОР 0,25, $p = 0,01$). В последующий метаанализ включено 15 РКИ ($n = 2963$), и результаты также подтвердили значимость применения пробиотика *L. rhamnosus* GG в дополнение к дегидратационной терапии для сокращения длительности диареи у детей на 1,05 дня ($p = 0,002$) [13]; отмечалось также достоверное сокращение продолжительности госпитализации на 1,42 дня ($p = 0,09$). В рамках данного пула РКИ, в которых пробиотик применялся в диапазоне доз с $1,2 \times 10^8$ до 2×10^{12} КОЕ/сут, удалось провести анализ дозозависимости эффекта штамма *L. rhamnosus* GG в лечении острой диареи у детей: только дозы $\geq 10^{10}$ КОЕ/сут сопровождалась достоверным сокращением длительности диареи в сравнении с дозами $\leq 10^{10}$ КОЕ/сут (-1,11 дня, $p = 0,0007$ против -0,9 дня).

В 3 метаанализах проводилась оценка эффективности других штаммов лактобактерий *L. reuteri* для лечения острого гастроэнтерита у детей до 5 лет. В первом метаанализе (5 РКИ, $n = 352$) два штамма *L. reuteri* ATCC 55730 и DSM 17938 ассоциировались с уменьшением продолжительности диареи на 32,4 и 18,8 ч соответственно ($p < 0,00001$ и $p = 0,07$) и увеличением частоты выздоровления на 3-й день (ОР 3,85 и ОР 1,27 соответственно, $p < 0,00001$ и $p < 0,001$) [14]. В другом метаанализе (8 РКИ, $n = 1229$) оценивалась эффективность применения штамма *L. reuteri* DSM 17938 для лечения острой диареи у детей [15]. Применение пробиотика в дозах $1-4 \times 10^8$ КОЕ/сут для лечения острого гастроэнтерита приводило к сокращению продолжительности диареи на 24,8 ч ($p = 0,03$) и увеличению частоты излечения на 1-й (ОР 11,26, $p = 0,04$) и 2-й день лечения (ОР 4,54, $p = 0,0002$). В последнем метаанализе (4 РКИ, $n = 347$) также получена эффективность применения штамма *L. reuteri* DSM 17938 в дозах $1-4 \times 10^8$ КОЕ/сут для лечения острой диареи у детей в виде сокращения продолжительности диареи на 0,87 дня ($p = 0,002$) и длительности госпитализации на 0,54 дня ($p = 0,05$), а также увеличению частоты излечения на 1-й (ОР 9,17, $p = 0,03$) и 2-й день лечения (ОР 3,18, $p = 0,0003$) [16].

В одном метаанализе (5 КИ, $n = 619$) проводилась оценка эффективности пробиотика на основе дрожжей *S. boulardii* для лечения острой диареи у детей [17]. Результаты показали, что применение дрожжевого пробиотика тоже приводило к сокращению продолжительности диареи на 1,1 дня ($p < 0,00001$) и увеличению частоты излечения на 2-й день (ОР 4, $p = 0,01$), а также снижению риска длительности заболевания более 7 дней (ОР 0,25, $p = 0,01$).

В дополнение к оценке эффективности пробиотиков в лечении острой диареи у детей проводились исследования при персистирующей инфекционной диарее (длительностью > 14 дней), которые обобщены в Кокрейновском метаанализе (4 РКИ, $n = 464$) [18]. Результаты анализа показали значимую эффективность длительного применения пробиотиков в лечении персистирующей диареи: сокращение продолжительности диареи составило 4,02 дня ($p < 0,00001$), а также выявлено сокращение длительности пребывания в стационаре.

В недавнем метаанализе показано, что профилактическое применение *L. rhamnosus* GG по сравнению с плацебо у госпитализированных детей может значимо снизить общую

частоту развития острой диареи (ОР 0,37, $p < 0,0001$), а также частоту острого гастроэнтерита ротавирусной этиологии (ОР 0,49, $p < 0,001$) [19]. Вместе с тем эффективность другого штамма *L. reuteri* DSM 17938 для профилактики диареи у госпитализированных детей не подтверждена в метаанализе (ОР 0,98–1,22 для разных видов диареи) [15].

Пробиотики включены в рекомендации по лечению острой диареи у детей в ряде развитых и развивающихся стран мира [20]. Так, рекомендациями Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) 2014 г. обозначены наиболее убедительные доказательства эффективности штаммов *L. rhamnosus* GG в лечении острого гастроэнтерита, поскольку этот пробиотик показал наиболее значимое уменьшение тяжести и сокращение продолжительности заболевания; менее убедительные доказательства касались других штаммов лактобактерий [21].

Пробиотики в лечении и профилактике антибиотикоассоциированной диареи

Антибиотики, используемые в настоящее время для лечения инфекций, убивают не только патогенные микроорганизмы, но и «полезные» микробы, в том числе заселяющей ЖКТ кишечной микробиоты человека. Последствия применения антибиотиков включают кратковременную или длительную утрату микробного разнообразия, потерю числа видов микробов, доминирование в кишечнике патогенных бактерий, в том числе обладающих антибиотико-резистентностью, повышенную и длительную восприимчивость к инфекции и риск реинфекций [22]. Нарушение гомеостаза кишечной микробиоты провоцирует развитие антибиотикоассоциированной диареи (ААД), включая псевдомембранозный энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*.

ААД обычно встречается у 5–35% пациентов, принимающих антибиотики, и варьируется в зависимости от конкретного типа антибиотика, состояния здоровья пациентов и воздействия патогенов [23]. Частота случаев инфекции *C. difficile* среди пациентов, получающих антибиотики, зависит от характеристик препаратов и популяций и составляет 3–10% [24].

Риск диареи, связанный с антибиотиками, в первую очередь обусловлен нарушением защитной микробиоты толстой кишки. Поэтому пробиотики могут использоваться для дополнительной терапии ААД, включая инфекции *C. difficile*, а также для первичной и вторичной профилактики.

За последние 20 лет проведено большое число КИ по оценке эффективности применения пробиотиков для лечения и профилактики ААД. Целью пробиотической терапии является уменьшение последствий нарушения микробиоты, и предложены различные механизмы, посредством которых конкретные пробиотики воздействуют на микробиоту и влияют на *C. difficile*. Наибольшая клиническая значимость показана для штаммов *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii*. Штамм *L. rhamnosus* GG уменьшает нарушения проницаемости кишечной стенки, вызванные бактериальной и вирусной инфекцией, благодаря способности образовывать биопленку, которая может механически защищать слизистую оболочку, производить различные растворимые факторы, которые могут повысить выживаемость кишечных крипт, уменьшать апоптоз кишечного эпителия и способствовать сохранению целостности цитоскелета. Кроме того, *L. rhamnosus* GG способен защищать от инфекции благодаря своему лектиноподобному белку, проявляющему выраженную ингибирующую активность против продукции биопленок различными патогенными микроорганизмами [25]. Штамм *L. rhamnosus* GG оказывает положительное влияние на кишечный иммунитет: увеличивает уровень иммуноглобулина А и иммуноглобулинсекретирующих клеток в слизистой оболочке кишечника, стимулируют местное высвобождение интерферона, что облегчает

Таблица 1. Эффективность пробиотиков в снижении риска ААД в детской популяции по данным Кокрейновских метаанализов исследований			
Авторы, год метаанализа	Объем	Штаммы пробиотиков	ОР, уровень значимости <i>p</i>
B. Johnston и соавт., 2011 [32]	16 РКИ, n=3432	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacilli</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	0,52, <0,0001
J. Goldenberg и соавт., 2015 [33]	23 РКИ, n=3938	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacilli</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	0,46, <0,0001
Q. Guo и соавт., 2019 [34]	33 РКИ, n=6352	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>C. butyricum</i> , <i>Lactobacilli</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>L. cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	0,61, <0,00001

транспорт антигенов к подлежащим лимфоидным клеткам кишечной стенки и способствует фагоцитозу [8, 25]. Штамм *S. boulardii* способен ингибировать небольшое количество патогенов, секретирова белки, которые связывают бактерии, предотвращая их адгезию к слизистой кишечной мембране и ограничивая их рост, инактивировать токсины путем ферментативного расщепления и модулировать желудочно-кишечную иммунную систему, индуцируя высвобождение иммуноглобулинов и цитокинов [25]. Штамм *S. boulardii* способен продуцировать протеазу, которая разрушает токсины, секретируемые *C. difficile*, и ингибирует их связывание с рецепторами, что приводит к снижению энтеротоксического и цитотоксического эффектов *C. difficile* [26].

Уже первый метаанализ A. Avadhani и соавт. (8 РКИ, n=1220) показал, что применение пробиотиков одновременно с антибиотиками у госпитализированных пациентов приводит к статистически значимому снижению ОР ААД на 44% и диареи, ассоциированной с *C. difficile*, – на 71% [27].

К настоящему времени выполнено большое число метаанализов исследований по оценке эффективности пробиотиков в лечении ААД.

В первом небольшом метаанализе E. Videlock и соавт. (34 РКИ, n=4138) изучали частоту развития ААД у пациентов, получавших антибиотики и пробиотики в течение периода лечения антибиотиками [28]. Критерием оценки была заболеваемость диареей независимо от наличия *C. difficile* или развития псевдомембранозного колита. Результаты анализа выявили значимое снижение совокупного риска ААД в пробиотической группе по сравнению с группой плацебо на 47% (ОР 0,53, $p < 0,00001$), и число больных, которых необходимо пролечить для прекращения диареи (number needed to treat – NNT), равнялось 8. При анализе возрастных подгрупп ОР диареи составил 0,53 для взрослых и 0,48 для детей ($p < 0,00001$ для всех подгрупп).

В более крупном метаанализе S. Hempel и соавт. (63 РКИ, n=11 811) показана статистически значимая связь между приемом пробиотиков и предупреждением диареи на 52% (ОР 0,58, $p < 0,001$), и показатель NNT составил 13 [29]. Анализ в возрастных подгруппах пациентов не выявил достоверных различий в эффективности пробиотиков при ААД у детей и взрослых <65 лет (ОР 0,55, $p = 0,002$ и ОР 0,54, $p = 0,008$ соответственно), но вдвое меньшая эффективность отмечена у пожилых пациентов >65 лет (ОР 0,81, $p = 0,37$). Эффективность пробиотиков была высокой как для амбулаторных пациентов (ОР 0,58, $p < 0,001$), так и госпитализированных (ОР 0,55, $p < 0,001$).

В последующем специально спланированном метаанализе провели оценку эффективности влияния пробиотиков на риск развития ААД в популяции пожилых пациентов >60 лет [30]. В метаанализе (11 РКИ, n=4292), оценивающем результаты пожилых пациентов, снижение риска диареи получило статистическую значимость и составило 33% (ОР 0,67, $p = 0,02$). Еще в одном метаанализе (17 РКИ, n=3631) отдельно рассматривалась эффективность пробиотиков у амбулаторных пациентов, получавших пероральные антибиотики в общей клинической практике [31]. Результаты также выявили значимое снижение риска диареи на 51% (ОР 0,49, $p < 0,00001$).

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД среди детской популяции отдельно изучалась в ряде последовательных Кокрейновских метаанализов исследований. Применение пробиотиков у детей значимо уменьшало частоту развития диареи до 8% против 19% в контрольной группе (плацебо или отсутствие терапии), и снижение риска диареи находилось в диапазоне 39–54%, а показатель NNT у детей был равен 7 (табл. 1) [32–34]. В 2 метаанализах проведена оценка влияния дозировок пробиотиков на эффективность против развития ААД у детей: только высокие дозы пробиотиков – $\geq 5 \times 10^9$ КОЕ/сут достоверно снижали риск диареи более чем на 60% [32, 34].

В ряде метаанализов проводилась оценка эффективности пробиотиков в зависимости от вида штаммов. В соответствии с дизайнами клинических исследований пробиотики применялись длительностью от 7 до 28 дней (в среднем 10–14 дней); дозы препаратов значимо варьировали и для штаммов *Lactobacillus* составили от 2×10^9 до 12×10^{10} КОЕ/сут, для штамма *Saccharomyces* – 100–1000 мг. В эффективности пробиотиков на основе *Lactobacillus* или дрожжевых пробиотиков на основе *Saccharomyces* отмечены сходные показатели по значимому снижению риска ААД во всех популяциях пациентов (табл. 2) [28–31, 35–38]. Снижение риска диареи для штаммов *Lactobacillus* составило от 36–65% и для *S. boulardii* – 52–57%. Наибольшую активность среди лактобактерий проявил штамм *L. rhamnosus* GG, имевший наибольшее снижение риска ААД – до 60–71% [28, 31].

Доказательства эффективности применения пробиотиков для предупреждения и лечения ААД у взрослых и детей нашли подтверждение в клинических руководствах ряда стран (США, Австралия, Канада, Нидерланды, Россия) [39, 40].

Для оценки эффективности пробиотиков в лечении диареи, ассоциированной с инфекцией *C. difficile*, проведены 2 последовательных Кокрейновских метаанализа 2013 и 2017 гг.

В первом Кокрейновском метаанализе (31 РКИ, n=4492) для оценки эффективности пробиотиков отобрано 23 РКИ (n=4213), имевших наиболее полные данные пациентов; исследовалась популяция взрослых и детей [41]. Результаты показали значимое снижение частоты диареи, ассоциированной с *C. difficile*, – 2% в группе с пробиотиками против 5,5% в группе плацебо, снижение риска составило 64% (ОР 0,36, $p < 0,00001$). Во втором метаанализе (39 РКИ, n=9955) отобрано для оценки 31 РКИ (n=8672) и результаты также подтвердили выраженный эффект пробиотиков: снижение риска развития диареи, ассоциированной с *C. difficile*, составило 60% (ОР 0,40, $p < 0,00001$). Особенно явный клинический эффект отмечался в подгруппе пациентов высокого риска развития заболевания (>5%) – снижение риска составило 70% (ОР 0,30, $p = 0,01$) [42]. В обоих метаанализах также отмечено уменьшение частоты нежелательных явлений, таких как спазмы в животе, тошнота, лихорадка, метеоризм и нарушение вкуса: снижение риска составило 17–20%.

Еще один метаанализ (26 РКИ, n=7957) посвящен оценке пробиотиков для лечения диареи, ассоциированной с *C. difficile*, у взрослых и детей [43]. Результаты выявили сопоставимый эффект пробиотиков: на 60,5% снизился риск диареи в группе пробиотиков (ОР 0,39, $p < 0,001$), в том числе на 59,5% у взрослых пациентов и на 65,9% – у детей. Анализ

Таблица 2. Сравнение эффективности пробиотиков разных штаммов в снижении риска ААД по данным метаанализов исследований

Авторы, год метаанализа	Популяция пациентов	Объем	Штамм пробиотиков	ОР, уровень значимости
P. Kale-Pradhan и соавт., 2010 [35]	Взрослые, дети	10 РКИ, n=1862	<i>Lactobacillus</i>	0,35, $p=0,001$ (дети: 0,44, $p=0,07$; взрослые: 0,24, $p=0,01$)
H. Szajewska и соавт., 2015 [36]	Взрослые, дети	12 РКИ, n=1308	<i>L. rhamnosus GG</i>	0,49, $p=0,02$ (дети: 0,48, $p=0,02$; взрослые: 0,48, $p=0,004$)
H. Szajewska и соавт., 2015 [37]	Взрослые, дети	21 РКИ, n=4780	<i>Saccharomyces</i>	0,47, $p<0,00001$ (дети: 0,43, $p=0,0002$; взрослые: 0,49, $p=0,0002$)
E. Videlock и соавт., 2012 [28]	Взрослые, дети	24 РКИ, n=2817	<i>Lactobacillus</i>	0,56, $p=0,003$
		8 РКИ, n=847	<i>L. rhamnosus GG</i>	0,40, $p=0,003$
		7 РКИ, n=1004	<i>Saccharomyces</i>	0,46, $p=0,23$
S. Hempel и соавт., 2012 [29]	Взрослые, дети	17 РКИ	<i>Lactobacillus</i>	0,64, $p=0,04$
		15 РКИ	<i>Saccharomyces</i>	0,48, $p<0,001$
C. Parisinos и соавт., 2015 [30]	Пожилые >60 лет	7 РКИ	<i>Lactobacillus</i>	0,59, $p=0,0001$
		3 РКИ	<i>Saccharomyces</i>	1,31, $p=0,38$
S. Blaabjerg и соавт., 2017 [31]	Взрослые, дети	2 РКИ, n=307	<i>L. rhamnosus GG</i>	0,29, $p=0,0003$
H. Szajewska и соавт., 2016 [38]	Дети	6 РКИ, n=445	<i>L. rhamnosus GG</i>	0,48, $p=0,02$
		6 РКИ, n=1653	<i>Saccharomyces</i>	0,43, $p<0,00001$
		5 РКИ, n=1139	<i>Saccharomyces</i>	0,41, $p<0,00001$

эффективности пробиотиков в зависимости от штамма подтвердил значимость двух штаммов – для штаммов *Lactobacillus* снижение риска на 64% ($p<0,00001$) и для штаммов *Saccharomyces* – на 59% ($p=0,008$).

Таким образом, к настоящему времени накоплены доказательства того, что пробиотики (особенно два штамма – *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii*) снижают частоту диареи, связанной с антибиотиками, и могут применяться для предупреждения ее развития. В российских рекомендациях терапевтический подход с применением пробиотиков для профилактики и лечения инфекции *C. difficile* у взрослых и детей нашел подтверждение и рекомендован (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств IV) [40].

Пробиотики в эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-инфекций ЖКТ

В соответствии с существующими международными рекомендациями по лечению инфекции *H. pylori* применяются эрадикационные схемы с двумя антибиотиками; однако эрадикация достигается не всегда и частота колеблется в пределах 55–90%, а развитие побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков (таких как диарея, тошнота, рвота, вздутие живота и боль в животе), может снижать комплаенс пациентов, что, в свою очередь, приводит к снижению частоты эрадикации. Вместе с тем в нескольких экспериментальных исследованиях демонстрировалось конкурентно ингибирующее действие на *H. pylori* некоторых видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в том числе посредством синтеза бактериостатических веществ (бактериоцины, молочная и уксусная кислота, перекись водорода) и иммуномодулирующих эффектов [44–46]. Механизм может быть связан со снижением активности уреазы, опосредованной молочной кислотой и короткоцепочечными жирными кислотами, продуцируемыми пробиотиками. Пробиотики могут противодействовать адгезии и колонизации *H. pylori* слизистой желудка, снижают их активность перевода в сферическую форму и препятствуя их росту [46].

В последнее время проведено большее число РКИ по применению пробиотиков в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции для улучшения показателей эрадикации *H. pylori* и уменьшения побочных эффектов терапии. Результаты этих РКИ объединяли в многочисленных метаанализах. В них первичным исходом учитывалась частота эрадикации и вторичным исходом – частота развития

побочных эффектов с расчетом ОР в сравнении с контрольной группой (без пробиотиков).

Уже в первом метаанализе J. Tong и соавт. (14 РКИ, n=1671) на популяции взрослых и детей получены положительные результаты об улучшении показателя эрадикации *H. pylori* при использовании комбинации пробиотиков с разными схемами терапии 1 и 2-й линии – 83,6% против 74,8% без пробиотиков (ОР 1,84, $p=0,0002$) [47]. Причем наилучшие результаты имели пробиотики на основе *L. rhamnosus GG* (ОР 2,09, $p=0,0003$). Существенно уменьшалась частота побочных эффектов – до 24,7% в группе пробиотиков против 38,5% – в группе без пробиотиков (ОР 0,44, $p=0,0001$). В 2 последующих метаанализах M. Zhang и соавт. (45 РКИ, n=6997) и M. Lü и соавт. (13 РКИ, n=2306) также в общей популяции пациентов (взрослые и дети), получавших разные схемы терапии, эффективность пробиотиков подтверждена в большей частоте эрадикации (ОР 1,13, $p<0,001$ и ОР 1,15, $p<0,00001$ соответственно) и снижении частоты побочных эффектов (ОР 0,59, $p<0,001$ и ОР 0,71, $p=0,03$) [48, 49]. Причем в метаанализе M. Zhang и соавт. проведена оценка комплаенса пациентов и не выявлено его ухудшения при применении комбинированной эрадикационной терапии с пробиотиками (ОР 0,98).

Кроме того, в нескольких метаанализах проводилась оценка эффективности пробиотиков со стартовой тройной эрадикационной терапией. Так, в 2 метаанализах R. Zhu и соавт. (14 РКИ, n=2259) и Y. Dang и соавт. (33 РКИ, n=4459) применение пробиотиков со стандартной тройной терапией приводило к увеличению частоты достижения эрадикации *H. pylori* (ОР 1,67 и 1,12 соответственно), однако результаты не получили статистической значимости [50, 51]. В метаанализе Y. Dang и соавт., включавшем большой пул исследований, выявлена связь эффекта пробиотиков в подгруппах пациентов с разной частотой эрадикации: при уровне эрадикации <60% ОР 1,28, тогда как при уровне 60–69% ОР 1,18, при уровне 70–79% ОР 1,11, а при уровне эрадикации более 80% пробиотики были бесполезны (ОР 1,01) [51]. В обоих метаанализах пробиотики показали эффект снижения риска развития побочных эффектов стандартной тройной терапии (ОР 49 и 0,73, $p=0,0001$), особенно для диареи (ОР 0,21).

В последнем крупном метаанализе X. Shi и соавт. (40 РКИ, n=8924) в популяции взрослых пациентов проведен наиболее детальный анализ эффективности применения пробиотиков в разных схемах эрадикационной терапии, при разных сро-

ках назначения пробиотиков по отношению к курсу основной терапии, а также длительности курса пробиотиков [52]. По всему пулу исследований выявлена более высокая частота эрадикации *H. pylori* в группе с пробиотиками в сравнении с контролем – 81,5 и 71,6% соответственно (ОР 1,14, $p<0,001$), а частота побочных эффектов была вдвое меньшей – 18,9 и 39% соответственно (ОР 0,47, $p<0,001$). Благоприятное влияние пробиотики оказывали против развития диареи (ОР 0,39, $p<0,001$), болей в животе (ОР 0,75, $p=0,025$), тошноты (ОР 0,585, $p<0,001$), рвоты (ОР 0,50, $p=0,005$), запоров (ОР 0,61, $p<0,001$) и нарушений вкуса (ОР 0,71, $p=0,002$). Пробиотики достоверно повышали эффективность эрадикации *H. pylori* в сочетании как со стандартной тройной терапией (ОР 1,87), так и с квадротерапией (ОР 1,74). Сетевой анализ по срокам применения курса пробиотиков показал эффективность для эрадикации *H. pylori* только при одновременном курсе с эрадикационной терапией (ОР 1,88), тогда как проведение курса пробиотиков до или после основной терапии статистической значимости не получило (ОР 1,65 и 1,38 соответственно). Кроме того, эффективность для повышения эрадикации отмечена для курса пробиотиков ≤ 2 нед (ОР 1,78) и >2 нед (ОР 1,11).

В 2 метаанализах, проведенных специально на популяции детей с инфекцией *H. pylori*, также установлена эффективность применения пробиотиков в схемах эрадикационной терапии: в метаанализе S. Li и соавт. (7 РКИ, $n=508$) ОР достижения эрадикации составил 1,97 ($p=0,157$) и в более крупном метаанализе J. Feng и соавт. (29 РКИ, $n=3122$) – 1,19 ($p=0,004$), и в обоих метаанализах отмечено достоверное снижение частоты побочных эффектов (ОР 0,32, $p=0,007$ и ОР 0,49, $p<0,00001$) [53, 54].

Анализ штаммов пробиотиков показал эффективность препаратов на основе как *Lactobacillus*, так и *Saccharomyces*. В 3 метаанализах оценивалась эффективность разных штаммов *Lactobacillus*, и риск достижения эрадикации *H. pylori* достоверно увеличивался на 16–78%, а риск развития побочных эффектов снижался на 51–70% [55–57]. Лактобактерии были эффективны при использовании в более высоких дозах ($\geq 5 \times 10^9$ КОЕ/сут) и при более длительных курсах (>2 нед), штаммы *L. casei* и *L. reuteri* были более эффективны (ОР 1,33 и 1,18), чем *Lactobacillus GG* (ОР 1,02). В 3 метаанализах оценивалась эффективность *S. boulardii*: ОР достижения эрадикации достоверно возрастал на 9–13%, и снижался риск развития побочных эффектов на 53–56% [58–60].

Кроме того, проводились исследования применения пробиотиков в отсутствие эрадикационной терапии. В них выявлено, что прием пробиотиков приводил к снижению показателя уреазного теста и даже к эрадикации *H. pylori* до 32% [46].

На основании объединенных доказательных данных эффективности некоторые виды пробиотиков включены в международные рекомендации по лечению *H. pylori* инфекции Маастрихт IV в качестве адъювантной терапии для снижения побочных эффектов эрадикационной терапии (уровень доказательности 5, уровень рекомендации D), а уже в рекомендациях Маастрихт V пробиотики указаны не только с целью снижения побочных эффектов, но и для повышения эффективности эрадикационной терапии (уровень рекомендации слабый), в особенности штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *S. boulardii* [61, 62].

Пробиотики в лечении функциональных запоров

Хронический запор является распространенным заболеванием, поражающим детей и взрослых, и в подавляющем большинстве случаев представляется как функциональный запор [63]. Стандартное лечение включает использование слабительных средств, но для многих пациентов оно не обеспечивает удовлетворительного улучшения, что вызывает интерес к другим терапевтическим стратегиям, в частности применению пробиотиков ввиду распространенности дисбиоза.

Нормальное время полного кишечного транзита считается 30–40 ч (до ~ 72 ч) [64], а частота стула в норме составляет от 3 до 21 в неделю [65]. Наиболее обоснованным механизмом действия пробиотиков при запорах является их способность оказывать влияние на транзитное время благодаря увеличению количества короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке, что создает более низкий уровень pH и усиливает перистальтику толстой кишки.

В ряде исследований сообщается, что применение пробиотиков может уменьшить запоры в общей популяции за счет ускорения транзита в толстой кишке, увеличения частоты дефекации и изменения консистенции фекалий. Наиболее широко изученными для лечения запоров являются организмы видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*.

В ряде метаанализов РКИ показана эффективность пробиотиков в лечении функциональных запоров. В первом метаанализе E. Dimidi и соавт. (14 РКИ, $n=1182$) проведена детальная оценка эффективности применения пробиотиков у взрослых с функциональными запорами по всем клинически важным исходам [66]. Так, пробиотики приводили к значительному сокращению транзитного времени через кишечник на 12,4 ч ($p=0,01$) по данным рентгенконтрастных и радионуклидных методов исследования, увеличивали частоту стула на 1,3 дефекации в неделю ($p<0,00001$), а также улучшали консистенцию стула ($p=0,0001$). При анализе штаммов наиболее значимая положительная динамика отмечалась только для *Bifidobacterium lactis*, но не для *L. casei*. В другом метаанализе C. Zhang и соавт. (15 РКИ, $n=1189$) получили сопоставимые результаты: уменьшение транзитного времени на 13,75 ($p=0,001$), увеличение частоты дефекаций на 0,98 в неделю ($p=0,001$) и улучшение консистенции стула ($p=0,02$) [67]. Кроме того, в серии последовательных метаанализов L. Miller и соавт. (11–21 РКИ, $n=511$ –2656) изучалось только транзитное время по кишечнику на фоне применения пробиотиков и также подтверждено его достоверное уменьшение на 38–65% ($p<0,001$) [68–70]. Еще в одном систематическом обзоре у пожилых пациентов (9 РКИ, $n=778$) также показано уменьшение запоров с пробиотиками на 10–40% [71].

Вместе с тем оценка эффективности пробиотиков в лечении запоров у детей в большом числе метаанализов не получила доказательства [72–75].

На основании полученных данных пробиотики могут быть использованы в сочетании с другими препаратами при лечении хронических запоров у взрослых (уровень доказанности 2, степень рекомендации C) [76]. Фактически данные не подтверждают использование пробиотиков при лечении запоров у детей [77].

Заключение

Современные знания о кишечной микробиоте изменяют парадигму пробиотиков как источника благоприятных микроорганизмов, применяемых в качестве терапевтических средств. Фактически некоторые виды и штаммы пробиотиков обладают уникальными свойствами, которые могут учитывать специфические для штамма эффекты, включая антимикробную активность, иммунологические или эндокринологические эффекты, а также выработку определенных биологически активных веществ.

Активно расширяется доказательная база по терапевтической роли пробиотиков при различного рода желудочно-кишечных расстройствах, включая инфекционную и неинфекционную природу. Доказаны эффекты пробиотиков для лечения и профилактики острой диареи на фоне острого гастроэнтерита, особенно у детей. Наибольшую активность показали некоторые пробиотические штаммы (*L. rhamnosus GG*, *S. boulardii*) для снижения тяжести и продолжительности острой инфекционной диареи у детей. В большом пуле РКИ и метаанализов подтверждена полезность пробиотиков в профилактике ААД и многие штаммы *Lactobacillus* и *Saccharomyces*

Таблица 3. Доказательность применения пробиотиков при заболеваниях ЖКТ (World Gastroenterology Organisation, 2017); адаптировано [78].

Заболевания	Уровень доказательности	
	взрослые	дети
Острая инфекционная диарея	2–3 в зависимости от штамма	1–3 в зависимости от штамма
ААД	1	1
Диарея, связанная с <i>C. difficile</i>	2–3 в зависимости от штамма	–
Эрадикация <i>H. pylori</i>	2	2
Функциональный запор	3	–

получили убедительные доказательства эффективности у взрослых и детей. Профилактика и лечение диареи, связанной с инфекцией *C. difficile*, с помощью пробиотиков также является многообещающей. При эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* пробиотики показали дополнительный эффект в эрадикации и являются перспективными в снижении побочных эффектов антибиотиков. С учетом эффектов пробиотиков на кишечный транзит они получили доказательность к применению при хронических функциональных запорах.

Наибольшую клиническую значимость для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ получили два вида пробиотиков – *Lactobacillus* и *Saccharomyces*, а именно штаммы *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii*. Кроме того, клиническая ценность пробиотиков проявляется при использовании высоких дозировок – не менее 10^9 – 10^{10} КОЕ/сут.

Доказательность применения пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ у взрослых и детей также определена в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (табл. 3) [78].

Таким образом, большая доказательная база данных об эффективности пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ, связанных или не связанных с инфекцией, позволяет их широко использовать в клинической практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization [online], 2001.
- Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11 (8): 506–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
- Health Canada. Accepted Claims about the Nature of Probiotic Microorganisms in Food. Health Canada [online], 2009.
- Ministero della Salute, Commissione unica per la nutrizione e la dietetica. Guidelines on probiotics and prebiotics. Ministero della Salute [online], 2013.
- Rijkers GT, Bengmark S, Enck P et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr* 2010; 140 (3): 671S–6S. DOI: 10.3945/jn.109.113779
- Rabot S, Rafter J, Rijkers GT et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: impact of probiotics on digestive system metabolism. *J Nutr* 2010; 140 (3): 677S–89S. DOI: 10.3945/jn.109.113738
- Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG*. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2015; 61 (4): 273–92.
- Gorbach SL. Probiotics in gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl. 1): S2–4. DOI: 10.1016 / s0002-9270 (99) 00806-0
- Karas J, Ashkenazi S, Guarino A et al. on behalf of the Consensus Group on Outcome Measures Made in Paediatric Enteral Nutrition Clinical Trials (COMMENT). A core outcome set for clinical trials in acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 2015; 100: 359–63.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2:CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub2

- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
- Szajewska H, Skórka A, Rusczyński M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (8): 871–81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03282.x
- Szajewska H, Skórka A, Rusczyński M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 467–76.
- Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A et al. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes* 2014; 5 (3): 285–93. DOI: 10.3920/BM2013.0056
- Urbańska M, Gieruszczak-Bialek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (10): 1025–34. DOI: 10.1111/apt.13590
- Patro-Gołąb B, Szajewska H. Systematic Review with Meta-Analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update. *Nutrients* 2019; 11 (11). pii: E2762. DOI: 10.3390/nu11112762
- Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (3): 257–64. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03202.x
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD007401. DOI: 10.1002/14651858.CD007401.pub3
- Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus GG* supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1079–87.
- Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 (Suppl. 1): S37–45. doi: 10.1097/MCG.0000000000000349
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al.; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 531–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000320
- Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev* 2017; 279 (1): 90–105. DOI: 10.1111/immr.12563
- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol* 2008; 3(5): 563–78. DOI: 10.2217/17460913.3.5.563
- Kachrimaniidou M, Malisiovas N. Clostridium difficile infection: a comprehensive review. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37 (3): 178–87. DOI: 10.3109/1040841X.2011.556598
- Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus GG* during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res* 2018; 128: 63–72. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.08.001
- Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of Clostridium difficile toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302–7.
- Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults – a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract* 2011; 23 (6): 269–74. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x
- Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (12): 1355–69. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307 (18): 1959–69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
- Parisinos CA, Ooi JL, Lindsay JO, Parkes GC. Probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea in the older inpatient population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2015; 64: A18.
- Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients—a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)* 2017; 6 (4). DOI: 10.3390/antibiotics6040021
- Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub3
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5
- Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30 (2): 119–26. DOI: 10.1592/phco.30.2.119
- Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (10): 1149–57. DOI: 10.1111/apt.13404
- Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (7): 793–801. DOI: 10.1111/apt.13344

38. Szajewska H, Canani RB, Guarino A et al.; ESPGHAN Working Group for Probiotics Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62 (3): 495–506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081
39. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile Infection: a review of guidelines. Ottawa: CADTH; 2018 Sep. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).
40. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи. Клинические рекомендации. М., 2017. [Clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clinical guidelines. Moscow, 2017 (in Russian).]
41. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3
42. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
43. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 2016; 9: 27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
44. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E et al. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus Strain LB. *Appl Env Microbiol* 1998; 64: 4573–80.
45. Zhang L, Su P, Henriksson A et al. Investigation of the immunomodulatory effects of Lactobacillus casei and Bifidobacterium lactis on Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2008; 13: 183–90.
46. Song HY, Zhou L, Liu DY et al. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of Helicobacter pylori? Current Knowledge and Ongoing Research. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 9379480. DOI: 10.1155/2018/9379480
47. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155–68. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
48. Zhang MM, Qian W, Qin YY et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (14): 4345–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
49. Lü M, Yu S, Deng J et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11 (10): e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743
50. Zhu R, Chen K, Zheng YY et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (47): 18013–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013
51. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (11): e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
52. Shi X, Zhang J, Mo L et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (15): e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
53. Li S, Huang XL, Sui JZ et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173 (2): 153–61. DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3
54. Feng JR, Wang F, Qiu X et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (10): 1199–208. DOI: 10.1007/s00228-017-2291-6
55. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009; 14 (5): 97–107. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
56. Yu M, Zhang R, Ni P et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019; 14 (10): e0223309. DOI: 10.1371/journal.pone.0223309
57. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2019; 178 (1): 7–16. DOI: 10.1007/s00431-018-3282-z
58. Szajewska H, Horvath A, Piowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (9): 1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
59. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (12): 1237–45. DOI: 10.1111/apt.13214
60. Zhou BG, Chen LX, Li B et al. Saccharomyces boulardii as an adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter* 2019; 24 (5): e12651. DOI: 10.1111/hel.12651
61. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61 (5): 646–64. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
62. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
63. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (1): 69–75. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.69
64. Kim ER, Rhee PL. How to interpret a functional or motility test – colon transit study. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 94–9. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.1.94
65. Heaton KW, Radvan J, Cripps H et al. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut* 1992; 33: 818–24.
66. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (4): 1075–84. DOI: 10.3945/ajcn.114.089151
67. Zhang C, Jiang J, Tian F et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr* 2020; pii: S0261-5614(20)30010-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.005
68. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (29): 4718–25. DOI: 10.3748/wjg.v19.i29.4718
69. Miller LE, Zimmermann AK, Ouwehand AC. Contemporary meta-analysis of short-term probiotic consumption on gastrointestinal transit. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (21): 5122–31. DOI: 10.3748/wjg.v22.i21.5122
70. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* 2017; 30 (6): 629–39. DOI: 10.20524/aog.2017.0192
71. Martínez-Martínez MI, Calabuig-Tolsá R, Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; 71: 142–9. DOI: 10.1016/j.archger.2017.04.004
72. Wójtyński K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr* 2017; 176 (9): 1155–62. DOI: 10.1007/s00431-017-2972-2
73. Huang R, Hu J. Positive Effect of Probiotics on Constipation in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 153. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00153
74. Jin L, Deng L, Wu W et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of probiotic supplementation on functional constipation in children. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (39): e12174. DOI: 10.1097/MD.00000000000012174
75. Harris RG, Neale EP, Ferreira I. When poorly conducted systematic reviews and meta-analyses can mislead: a critical appraisal and update of systematic reviews and meta-analyses examining the effects of probiotics in the treatment of functional constipation in children. *Am J Clin Nutr* 2019; 110 (1): 177–95. DOI: 10.1093/ajcn/nqz071
76. Bove A, Bellini M, Battaglia E et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol* 2012; 18 (36): 4994–5013. DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.4994
77. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. *JPGN* 2014; 58: 258–74. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266
78. WGO Global Guideline. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation*, 2017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАЕН, клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование при воспалительных и опухолевых заболеваниях кишечника: новые возможности при пероральном контрастировании полиэтиленгликолем

С.И. Пиманов[✉], Е.А. Дикарева

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

[✉]pimanovs@tut.by**Аннотация**

Цель работы – обзор современных данных о возможностях трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике заболеваний кишечника, а также представление собственных результатов по совершенствованию эхографической визуализации стенки тонкой и толстой кишки. Существуют следующие основные варианты методики трансабдоминального УЗИ кишечника: 1) без какой-либо специальной подготовки, причем исследование лучше проводить натощак, но в неотложной гастроэнтерологии возможна эхография после еды; 2) энтеролизис; 3) контрастирование тонкой кишки; 4) ультразвуковая ирригоскопия; 5) УЗИ опорожденного от содержимого кишечника после очистки толстой кишки раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ), принятым внутрь (как для колоноскопии); 6) контрастирование тонкой и толстой кишки раствором ПЭГ, принятым внутрь. Наилучшая визуализация стенки кишки отмечена при использовании двухэтапного применения ПЭГ, когда осуществляется вечерний прием половины дозы ПЭГ, утром проводится УЗИ, а затем прием второй половины ПЭГ и проведение УЗИ через 30–120 мин в зависимости от зоны интереса. Наилучшая визуализация стенки тонкой кишки отмечается через 30–60 мин после утреннего приема ПЭГ. Для диагностики экзофитных опухолей толстой кишки предлагается осуществлять вышеописанную методику УЗИ толстой кишки примерно через 2 ч после приема второй дозы ПЭГ. Среди методов лучевой визуализации УЗИ должно быть 1-й линией диагностики при воспалительных заболеваниях кишечника.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, энтеролизис, ультразвуковое контрастирование тонкой и толстой кишки, воспалительные заболевания кишечника, опухоль толстой кишки.

Для цитирования: Пиманов С.И., Дикарева Е.А. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование при воспалительных и опухолевых заболеваниях кишечника: новые возможности при пероральном контрастировании полиэтиленгликолем. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200000

Review

Transabdominal intestinal ultrasound in inflammatory and tumor bowel diseases: new opportunities for oral contrasting with polyethylene glycol

Sergey I. Pimanov[✉], Elena A. Dikareva

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

[✉]pimanovs@tut.by**Abstract**

The purpose of the work is to review current data on the possibilities of transabdominal ultrasound (US) in the diagnosis of intestinal diseases, as well as to present our own results on improving the echographic visualization of the wall of the small and large intestine. The following main options for transabdominal bowel US exist: 1) without any special preparation, and the study is best done on an fasting, but in emergency gastroenterology US may be possible after eating; 2) enteroclysis; 3) small intestine contrast ultrasonography; 4) bowel hydrososonography; 5) US of the bowel that was emptied from the contents of the intestine after cleaning the colon with a solution of polyethylene glycol (PEG), taken orally (as for colonoscopy); 6) contrasting of the small and large intestine contrast ultrasonography with a PEG solution taken orally. The best visualization of the intestinal wall was observed when using two-stage PEG application, when half dose of PEG was taken in the evening, then an US scan was performed in the morning, and next the second half of PEG was taken and an US scan was performed in 30–120 min depending on the zone of interest. The best visualization of the wall of the small intestine is observed 30–60 minutes after the morning intake of PEG. For the diagnosis of protruding tumors of the colon, it is proposed to carry out the above technique of US of the colon approximately 2 hours after taking the second dose of PEG. US should be the first-line imaging method in the medical care of patients with inflammatory bowel disease.

Key words: ultrasound, enteroclysis, small and large intestinal contrast ultrasonography, inflammatory bowel disease, colon tumor.

For citation: Pimanov S.I., Dikareva E.A. Transabdominal intestinal ultrasound in inflammatory and tumor bowel diseases: new opportunities for oral contrasting with polyethylene glycol. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200000

Введение

Возможность неинвазивной визуализации кишечника не теряет привлекательности для гастроэнтерологов [1, 2]. Разумеется, любой лучевой визуализационный метод не заменяет эндоскопическое исследование с биопсией, однако существует ряд клинических ситуаций, касающихся как первичной диагностики, так и оценки эффективности лечения, когда компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или традиционное рентгеноконтрастное исследование кишечника могут дать важную информацию. В последние годы благодаря совершенствованию технических возможностей аппаратуры и проведенным клиническим исследованиям диагностические возможности ультразвукового (УЗ) метода позиционируются как не уступающие КТ и МРТ при ряде заболеваний тонкой и толстой кишки [3, 4]. Эхография устой-

чиво занимает свою диагностическую нишу вследствие уникальной возможности визуализации стенки кишечника. Особое значение это имеет при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) – язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), когда необходима оценка динамики воспалительного процесса и его осложнений в процессе лечения. Неслучайно одна из статей 2019 г. в самом авторитетном (по импакт-фактору) гастроэнтерологическом журнале «Gastroenterology» была озаглавлена: «Ультразвуковое исследование кишечника: больше не Золушка среди методов визуализации» [5].

Примечательно, что наряду с ключевыми новыми направлениями в УЗ-диагностике (УЗД) – контрастированием, эластографией, интервенционными методами, которым посвящаются в последние годы международные рекомендации Европейской федерации общества ультразвука в меди-

Степень	Характеристика
0	Стенка кишки ≤ 4 мм, васкуляризация не визуализируется
1	Имеется утолщение стенки кишки, васкуляризация не визуализируется
2	Имеется утолщение стенки кишки, васкуляризация в виде коротких линий
3	Имеется утолщение стенки кишки, васкуляризация в виде длинных линий
4	Имеется утолщение стенки кишки, васкуляризация в виде длинных линий, захватывающих брыжейку

цине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – EFSUMB), значительное внимание уделяется эхографии кишечника [6–9].

Вместе с тем на сегодняшний день УЗ-исследование (УЗИ) кишечника не стало рутинной диагностической процедурой в клинической практике. Одна из причин – недостаточная информированность о возможностях этого исследования врачей-клиницистов и специалистов УЗД. Кроме того, УЗИ кишечника требует высокой квалификации врача и его многолетнего опыта работы в УЗД патологии органов брюшной полости. Не зря последнее положение вынесено как одно из основных в рекомендациях EFSUMB [6].

Цель работы – обзор современных данных о возможностях трансабдоминального УЗИ в диагностике заболеваний кишечника, а также представление собственных результатов по совершенствованию эхографической визуализации стенки тонкой и толстой кишки.

Методика УЗИ

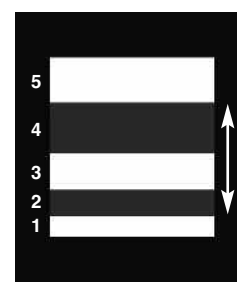
Существуют следующие основные варианты методики трансабдоминального УЗИ кишечника:

- 1) без какой-либо специальной подготовки, причем исследование лучше проводить натощак, но в неотложной гастроэнтерологии возможна эхография после еды;
- 2) энтероклизис;
- 3) контрастирование тонкой кишки;
- 4) УЗ-ирригоскопия;
- 5) УЗИ опорожденного от содержимого кишечника после очистки толстой кишки раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ), принятым внутрь (как для колоноскопии);
- 6) контрастирование тонкой и толстой кишки раствором ПЭГ, принятым внутрь [2, 10].

Для обзорного осмотра используется конвексный датчик частотой 3,5–5,0 МГц, для детального исследования кишечной стенки – линейный датчик частотой 7,0–15 МГц. В норме толщина стенки кишки не превышает 2 мм [6]. Это правило, прежде всего, касается случаев применения высокочастотного датчика. Патологической толщиной стенки обычно считается превышение величины, равной 3 мм. При использовании абдоминального конвексного датчика 3,5–5,0 МГц это граничное патологическое значение может составлять 4 мм. Нормальная стенка кишки имеет схожую для всего желудочно-кишечного тракта пятислойную структуру, в которой, считая от полости органа, различают поверхностный (пограничный) эхогенный слой, затем – гипозоногенный, соответствующий слизистой оболочке, далее – подслизистый слой (эхогенный), мышечный (гипозоногенный) и серозный (эхогенный); рис. 1. В норме форма мезентериальных лимфатических узлов (ЛУ) овальная, продолговатая или U-образная, эхогенность – низкая или умеренная, максимальный продольный размер до 17 мм, поперечный – до 4 мм [6]. По нашему опыту у практически здоровых людей визуализация нормальных или слегка увеличенных ЛУ возможна длительное время после перенесенных бактериальных острых кишечных инфекций. Причины патологического увеличения

Степень	Характеристика
1	Нормальная толщина кишечной стенки (<4 мм)
2	Стенка кишки утолщена, подслизистый слой без гипозоногенных изменений
3	Кишечная стенка утолщена, потеря ее стратификации (дифференцировки слоев)
4	Кишечная стенка утолщена, потеря ее стратификации (дифференцировки слоев), а также неравномерная толщина слизистой оболочки или на ее поверхности небольшие высокоэхогенные участки, соответствующие изъязвлению
X	Визуализация сегмента кишки невозможна

Рис. 1. Схематическое изображение слоев стенки желудочно-кишечного тракта.



Примечание. 1 – поверхностный (пограничный) эхогенный слой; 2 – гипозоногенный слой, соответствующий слизистой оболочке; 3 – подслизистый слой (эхогенный); 4 – мышечный (гипозоногенный) слой; 5 – серозный слой (эхогенный); вертикальная стрелка на схеме соответствует правильному определению толщины кишечной стенки.

мезентериальных ЛУ многочисленные [10]. Максимальный диаметр тонкой кишки у здорового человека не превышает 2,5 см. Максимальный диаметр ободочной кишки определен в 5 см [6], но размер слепой кишки может превышать это значение на 1 см.

УЗИ кишечника без специальной подготовки

Без специальной подготовки, как составная часть обычного трансабдоминального УЗИ органов брюшной полости натощак, эхография кишечника применяется в клинической практике наиболее часто. УЗИ осуществляют при положении пациента лежа на спине [2, 6]. Исследование нежелательно проводить в ближайшие сутки после колоноскопии или ирригоскопии. Для оценки кровотока период голодания должен быть не менее 6 ч, для изучения моторики – ночь перед исследованием.

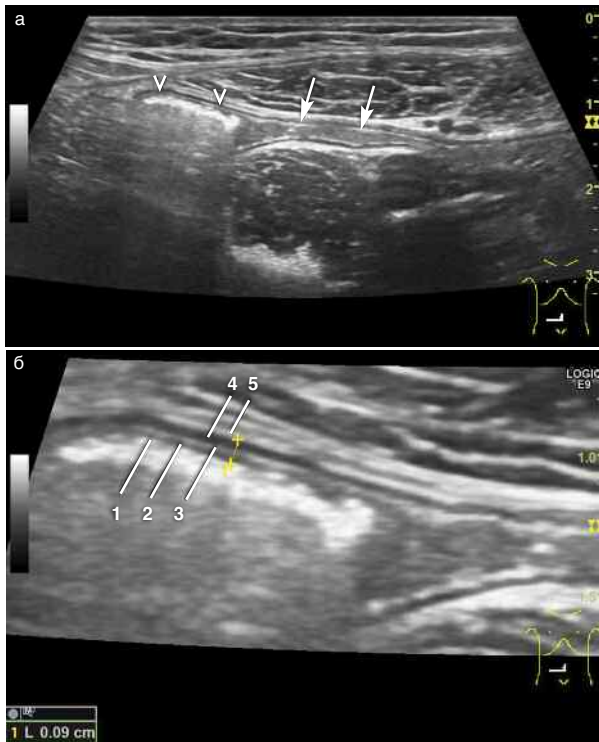
В неотложной гастроэнтерологии УЗИ проводят независимо от приема пищи. Подозрение на кишечную непроходимость является в настоящее время общепринятым показанием для УЗИ.

При наличии опухоли или выраженного воспаления кишки определяется значительное утолщение ее стенки, что позволяет визуализировать «симптом поражения полого органа» (СППО), т.е. своеобразную структуру с эхогенным центром и гипозоногенной периферией. Термин СППО был введен в русскоязычной литературе З.А. Лемешко, за рубежом используется аналогичное обозначение как «симптом псевдопочки», «мишени» или «кокарды» [2, 10–12].

При раке ободочной кишки СППО выявляется локально в месте опухоли (рис. 1–3). Обычно при наличии инфильтративного роста опухоли ее удается обнаружить почти у всех пациентов с Т3–Т4 (по классификации TNM), примерно в 1/3 случаев – при Т2. В начальной стадии рака (Т1) этот УЗ-симптом не может быть положительным, за исключением случаев ЯК, на фоне которого развился рак толстой кишки.

СППО является неспецифическим симптомом, он наблюдается не только при раке, лимфоме и доброкачественных опухолях тонкой и толстой кишки, но и в случае ее острого или хронического воспаления. Это касается ЯК, БК, псев-

Рис. 2. Эхограмма слепой кишки в норме: а – символом (>) указана слепая кишка, стрелками – подвздошная кишка; б – увеличенное изображение фрагмента той же эхограммы слепой кишки, толщина стенки равна 0,9 мм.



Примечание. 1 – поверхностный (пограничный) эхогенный слой; 2 – слизистая оболочка; 3 – подслизистый слой; 4 – мышечный слой; 5 – сероза; толщина стенки кишки составляет 0,9 мм, указана маркерами (+).

домембранозного колита и других случаев воспалительных изменений стенки кишки, приводящих к ее утолщению (см. рис. 1–3) [7, 10]. При ЯК поражение кишечника распространяется от прямой кишки проксимально (вверх), утолщение кишечной стенки определяется на значительном протяжении, отражая тяжесть заболевания. Характерной особенностью БК являются сегментарность поражения кишки и вовлечение илеоцекальной области, что определяется при УЗИ (см. рис. 1–3).

Методика и анатомия УЗИ тонкой и толстой кишки достаточно детально описана [2]. Тонкая кишка обычно активно перистальтирует, в толстой кишке перистальтика в реальном масштабе времени незаметна, визуализируются гаустры и движение кишечного содержимого.

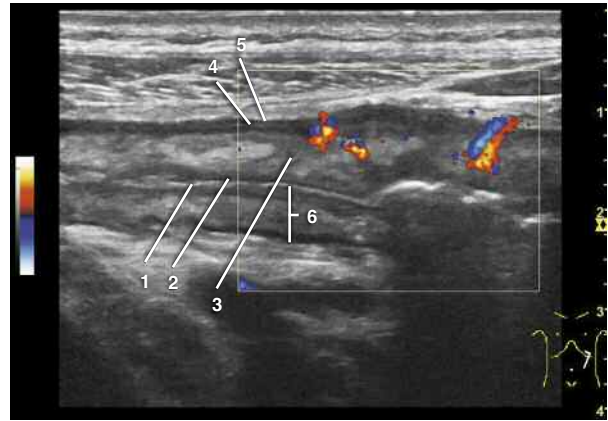
При УЗИ кишечника учитываются 3 группы признаков:

- 1) кишечная стенка (толщина, стратификация по слоям, протяженность, локализация);
- 2) функция (диаметр просвета, содержимое, изменение при компрессии датчиком, перистальтика);
- 3) прилежащие структуры (абсцесс, свищи, мезентериальная жировая ткань, ЛУ, свободная жидкость) [13].

Усиление стратификации (дифференцировки), т.е. улучшение визуализации слоев стенки кишки наблюдается при острых инфекциях, БК и ЯК с невысокой активностью, редко при ишемии. Противоположное изменение этого параметра, т.е. утрата стратификации, всегда с утолщением стенки, имеет место при псевдомембранозном колите, острых инфекциях, ЯК и БК с высокой активностью, ишемии и злокачественных опухолях.

Отек слизистой оболочки тонкой кишки возможен при достаточно большом спектре заболеваний: тонкокишечной непроходимости, завороте и сдавлении кишки, врожденном ангионевротическом отеке, инфекционном гастроэнтерите, тонкокишечной ишемии, мезентериальном венозном тром-

Рис. 3. Болезнь Крона с локализацией в нисходящей ободочной кишке, высокая активность.



Примечание. 1 – поверхностный (пограничный) эхогенный слой; 2 – слизистая оболочка; 3 – подслизистый слой; 4 – мышечный слой; 5 – сероза; 6 – общая толщина стенки кишки равна 8 мм; 7 – эхогенный тонкий (1 мм) просвет кишки.

бозе, перитоните, васкулите, целиакии, химиотерапии, опухолевой инфильтрации и другой патологии, сопровождающейся вовлечением брыжейки [14].

«Белая» кишка, т.е. ее эхогенная стенка наблюдается при болезни Уиппла, а также инфекции, вызванной *Mycobacterium avium* у больных ВИЧ, при целиакии и лимфатическом отеке вследствие различных причин.

Асимметричное гипоехогенное утолщение возможно при опухоли, дивертикулите, язве и редко при БК [13].

При ЯК и БК для УЗ-оценки активности воспалительного процесса в стенке кишки используется шкала В. Limberg (1999 г.), которая учитывает толщину кишечной стенки и выраженность доплеровского кровотока в режиме цветового картирования [1, 7]. Чем больше значение по шкале Limberg (от 2 до 4-й степени), тем интенсивнее кровоток и значительнее выражено воспаление стенки кишки.

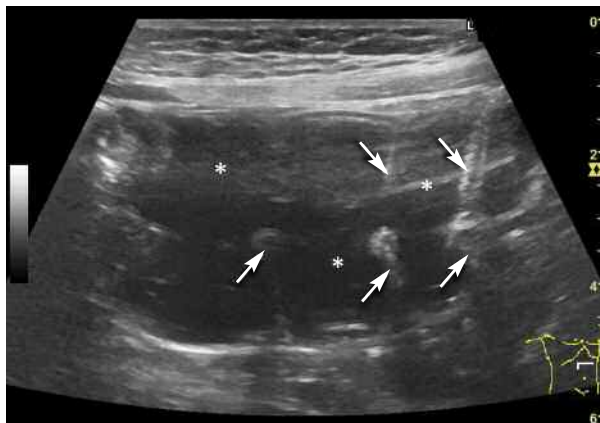
Японскими авторами предложена УЗ-шкала состояния кишечной стенки для оценки тяжести ЯК (табл. 2) [15–17]. Предусмотрена характеристика «Х» в случаях невозможности визуализации сегмента кишки. В ходе проведенного многоцентрового исследования авторами было установлено, что в большинстве случаев наблюдается корреляция УЗ и эндоскопической степени активности. Таким образом, 1-я степень по УЗ-данным соответствует эндоскопической ремиссии, 2-я – легкой активности, 3-я – умеренной, 4-я – высокой активности ЯК [16, 17]. Наш опыт показывает, что такая характеристика, как «наличие на поверхности слизистой оболочки небольших эхогенных участков, соответствующих изъязвлению», является неоднозначной, сложна для интерпретации и переоценка этого симптома может приводить к диагностическим ошибкам – ложноположительной диагностике.

В настоящее время убедительно доказана возможность оценки при УЗИ динамики активности воспалительного процесса у пациентов с ВЗК [18, 19]. Среди методов лучевой визуализации УЗИ должно быть 1-й линией диагностики при ВЗК.

Хотя УЗ-признаки изменений кишки при ее структурной патологии обнаруживаются достаточно часто, эхографическая симптоматика заболеваний кишечника обычно не является патогномоничной и высокоспецифичной. В то же время комбинация симптомов позволяет предположить иногда даже достаточно редкую патологию. Так, например, при целиакии можно обнаружить:

- 1) в тощей кишке – уплощение, иногда весьма выраженное, складок Керкринга и увеличение между ними расстояния; в дистальном отделе подвздошной кишки –

Рис. 4. Эхограмма поперечной ободочной кишки в норме после приема ПЭГ внутрь.



Примечание. Стрелками указаны гаустры; * – контрастированный просвет кишки.

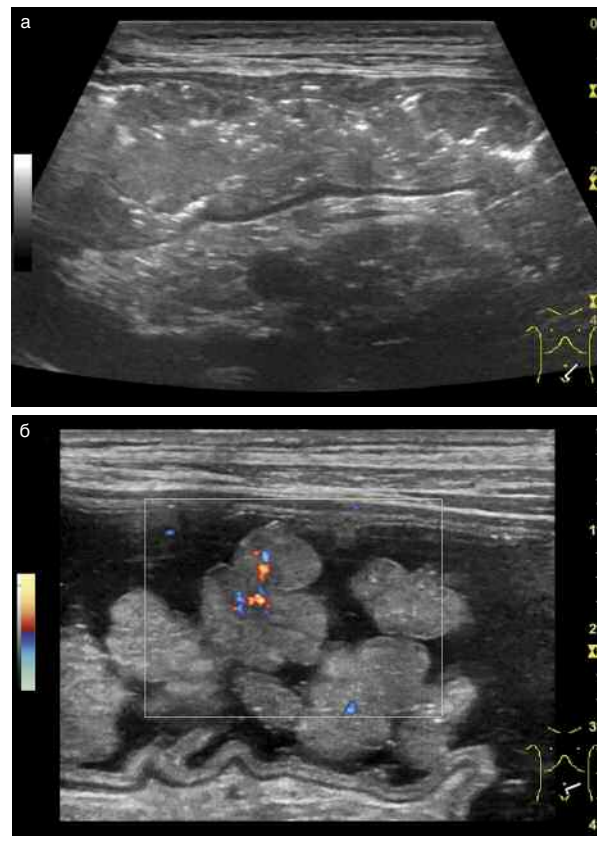
- ее «еюнализацию», т.е. появление в ней четко выраженных циркулярных складок;
- 2) умеренное расширение тонкой кишки более 25 мм, сначала тощей, затем – подвздошной;
 - 3) натощак имеется повышенное количество жидкости в просвете тонкой кишки и ее усиленная перистальтика, из-за чего этот признак получил название «феномен стиральной машины»;
 - 4) утолщение кишечной стенки более 2 мм, встречается у 1/4–1/2 пациентов и связано с гипоальбуминемическим отеком или васкулитом;
 - 5) «вельветоподобное» утолщение кишечной стенки более 2 мм;
 - 6) увеличение брыжеечных ЛУ с переднезадним (поперечным) размером более 5 мм, встречается не реже чем у 1/2 больных, количество ЛУ в брыжейке более 10, (длина ЛУ может достигать до 17 мм, форма ЛУ продолговатая и экзогенность невысокая; мелкие ЛУ могут быть округлые; если ЛУ округлый и размер превышает 17 мм, можно предполагать наличие ассоциированной с целиакией Т-клеточной лимфомы);
 - 7) незначительный асцит, признак определяется обычно при тяжелой мальабсорбции с гипоальбуминемией; также возможен выпот в полости перикарда;
 - 8) увеличение объема желчного пузыря (более 25 мл), нередко со сладжем;
 - 9) возможен стеатоз печени, для которого нет обычных причин, т.е. избыточной массы тела, злоупотребления алкоголем или воздействия других гепатотоксичных веществ;
 - 10) небольшая селезенка;
 - 11) расширение верхней брыжеечной артерии (до 8–11 мм) и воротной вены (до 13–17 мм) [8, 10].

Первые 7 из вышеперечисленных признаков возможны при ВИЧ-энтеропатии и аутоиммунной энтеропатии.

Энтероклизис

В настоящее время достаточно широкое применение, прежде всего за рубежом, при КТ и МРТ получила методика энтероклизиса. Методика заключается во введении через 1,5-метровый тефлоновый назоюнональный зонд диаметром 3,1/2,1 мм жидкости, которая позволяет контрастировать тонкую кишку. Контроль за локализацией зонда осуществляется по изображению на экране флюороскопа. В классическом варианте методика КТ-энтероклизиса осуществляется следующим образом. Через зонд вводят 1500 мл стандартного раствора ПЭГ сначала вручную шприцем емкостью 60 мл, а затем непрерывно инфуздатом, сначала со скоростью 150 мл/ч, затем – 200 мл/ч. По другому варианту методики используется 2000 мл 0,5% водного раствора метилцеллюлозы. Перед началом исследования пациенту вводят в

Рис. 5. Диффузный полипоз: а – исследование сигмовидной кишки без подготовки, идентификация полипов невозможна; б – осуществлено пероральное контрастирование кишечника раствором ПЭГ, у того же пациента в сигмовидной кишке визуализируется множество полипов с кровотоком.



стандартной дозировке спазмомиолитик N-бутилскополамин, который предупреждает спазмирование кишечника, обеспечивает равномерное растяжение тонкой кишки и уменьшает возможное ощущение дискомфорта у пациента. После начала инфузии раствора в кишку проводится КТ, причем вводится контраст (Ultravist 370; Schering AG, Berlin, Германия) и сканирование осуществляется в течение 70 с после введения контраста. В среднем методика КТ-энтероклизиса требует около 15–25 мин, лучевая нагрузка составляет 8 mSV. Аналогичное время исследования необходимо при МРТ-энтероклизисе. При такой методике оцениваются толщина слизистой оболочки и стенки кишки, трансмуральные язвы при БК, увеличенные регионарные ЛУ, стриктуры и престенотические расширения [20].

Неудобство энтероклизиса заключается в постановке зонда и технических проблемах при инфузии раствора ПЭГ.

Методика энтероклизиса была заимствована из КТ и МРТ для УЗ-метода в отдельных исследованиях, причем контроль за местоположением зонда осуществлялся по эхографическому изображению кишки, что позволило избежать радиационного воздействия. В клинической практике эта методика у нас и за рубежом почти не используется [19].

Тонкокишечное контрастирование

Более прогрессивным и наиболее популярным в зарубежных исследованиях вариантом УЗИ тонкой кишки является методика тонкокишечной контрастной ультразвукографии (small intestine contrast ultrasonography – SICUS), которая была предложена итальянскими исследователями почти 20 лет назад [21]. Пациент не должен принимать пищу перед исследованием в течение ночи или 6 ч. Согласно методике SICUS пациент натощак самостоятельно принимает внутрь 250–500 мл раствора ПЭГ, обычно используемого

при подготовке к колоноскопии. Отдельные авторы предлагают принимать внутрь 750 мл раствора ПЭГ, другие – 800, 1000 и даже 2000 мл.

Исследование по методике SICUS осуществляется с 15-минутным интервалом до эвакуации раствора из тонкой кишки. Длительность исследования составляет около 30 мин. По данным литературы такая методика благодаря своей простоте используется в абсолютном большинстве УЗИ тонкой кишки за рубежом и позволяет значительно улучшить визуализацию кишечной стенки [22]. Применение SICUS позволяет получить более качественное изображение кишечной стенки, а также в определенной степени стандартизировать исследование, что необходимо при оценке диаметра кишки, ее перистальтики и тонуса [4].

Метаанализ, опубликованный еще в 2008 г., показал, что точность диагностики ВЗК при использовании УЗИ, КТ и МРТ кишечника не имеет существенных отличий [3]. Критерий УЗ-оценки патологии включал только утолщение стенки кишки более 4 мм. За последнее десятилетие разработаны более результативные методики УЗИ, КТ и МРТ кишечника, однако возможности перечисленных методов считаются близкими [4]. Метаанализ 2016 г. установил, что SICUS при БК является точным и информативным методом, позволяющим оценить локализацию, протяженность, толщину воспаленной стенки кишки и такие осложнения заболевания, как стриктура, прстенотическое расширение, абсцесс и свищ [23].

УЗ-ирригоскопия

При УЗ-ирригоскопии через прямую кишку вводят жидкость и после этого осуществляют трансабдоминальное исследование. Такая методика известна с 1980-х годов [12, 24]. В классическом варианте после приема слабительного в прямую кишку инсталлируют клизмой 1500 мл воды, причем предварительно внутривенно вводят миоспазмолитик, например, 20 мг скополамина-N-бутилбромида. Жидкость для введения рег rectum при УЗ-ирригоскопии предлагалась различная – вода, физиологический раствор хлорида натрия, специальная диагностическая среда и проч. Методика использовалась в ряде случаев, позволила улучшить визуализацию кишечной стенки, однако широкого применения в практике и в научных исследованиях не нашла [10]. Вероятно, это связано со значительными техническими трудностями выполнения для пациента и необходимостью в дополнительном медицинском персонале.

Тонкокишечное и толстокишечное контрастирование пероральным приемом ПЭГ

Еще в 1989 г. японский специалист Noboru Hirooka и соавт. предложили осуществлять УЗИ толстой кишки после приема внутрь 900 мл деаэрированной воды с сорбитом. Предварительно выполнялось опорожнение кишечника после приема слабительных средств. Авторы продемонстрировали повышение диагностических возможностей УЗД патологии ободочной кишки [25].

Более перспективным подходом представляется исследование кишечника после применения рег ос раствора ПЭГ в соответствии с правилами подготовки к колоноскопии. В этом случае удается визуализировать как тонкую, так и толстую кишку, причем не только переднюю, как обычно при исследовании натощак, но и заднюю кишечную стенку [2, 10]. Кроме высокого качества изображения толстой кишки, получаемого при пероральной подготовке, по нашему опыту, пациенты достаточно хорошо привержены такому варианту диагностики.

Предлагаемая методика фактически представляет расширенный вариант описанного выше контрастирования тонкой кишки с дополнительным осмотром толстой кишки, т.е. соответствует не SICUS, а SLICUS (small and large intestine contrast ultrasonography).

Методика основана на стандартной двухэтапной схеме подготовки к колоноскопии. Вечером накануне исследова-

ния пациент должен принять внутрь первую половину дозы ПЭГ, растворенного в 1–2 л жидкости в соответствии с инструкцией по применению препарата. Нами использовался препарат Мовипреп («Такеда», Япония), или макрогол 3350 (ПЭГ). Противопоказания к применению препарата соответствуют указанным в инструкции и включают, в частности, токсический мегаколон и кишечную непроходимость. Затем пациент должен явиться утром натощак на УЗИ кишечника, после чего принимает вторую половину дозы, затем исследование повторяется через 30–120 мин в зависимости от зоны интереса.

Таким образом, этапы УЗИ по методике тонко- и толстокишечного контрастирования пероральным ПЭГ (SLICUS) следующие:

I. Исследование тонкой и ободочной кишки с оценкой вышеописанных параметров без подготовки натощак или после еды до приема ПЭГ. Обычно этот этап является составной частью эхографии органов брюшной полости. Следует оценить анатомию и вышеописанные параметры кишки.

II. Вечерний (примерно в 19–20 ч) прием половинной дозы ПЭГ. При этом в случае применения Мовипрепа осуществляется растворение первой половины дозы в 1 л воды и дополнительный прием 0,5 л приемлемой (разрешенной) жидкости (вода, чай, прозрачные негазированные напитки, некислый сок без мякоти, например березовый, яблочный, светлый виноградный). Применять очистительные клизмы необходимости нет. Для этого и всех последующих этапов пациент должен следовать инструкции: при позыве на дефекацию следует быть готовым беспрепятственно опорожнить кишечник.

III. Утром натощак пациент является на УЗИ кишечника, который должен быть произвольно опорожнен. Следует учитывать, что для диагностики ВЗК и диффузных изменений кишки или сегментов кишки этот этап исследования является основным, поэтому требуется тщательная оценка стенки кишки. Значения толщины стенки кишки и ее характеристики (кровоток, стратификация) следует оценивать на этом этапе или на самом начальном этапе исследования (I), если тогда визуализация была хорошей.

IV. Незамедлительно после выполнения III этапа обследуемый должен принять вторую дозу ПЭГ.

V. Через 30 мин после приема второй дозы ПЭГ УЗИ кишечника повторяют. Основное внимание уделяется тонкой кишке. Как правило, в начале исследования заполнена преимущественно тощая кишка, к концу исследования заполняется в большей степени подвздошная кишка.

VI. Через 60–180 мин после приема второй дозы ПЭГ УЗИ кишечника осуществляют вновь. Основное внимание при эхографии уделяется ободочной кишке. Исследование осуществляется при положении пациента лежа на спине, а также на левом боку. В последнем случае существенно улучшается УЗ картина поперечной, нисходящей и сигмовидной кишки. С визуализацией восходящей кишки проблем обычно не возникает.

Использование контрастирования раствором ПЭГ позволяет существенно улучшить осмотр стенки кишки (рис. 4). Уже после начального этапа подготовки (очистки кишечника) нередко становится доступной визуализация ЛУ, расположенных позади кишки, а после заполнения ее раствором ПЭГ такой осмотр существенно облегчается.

После контрастирования раствором ПЭГ ободочной кишки локальные изменения стенки кишки, прежде всего экзофитные опухолевые образования, которые ранее маскировались кишечным содержимым (рис. 5), а также стенотические участки определяются достаточно убедительно. В то же время из-за растяжения кишки диффузные воспалительные изменения ее стенки визуализируются хуже, так как ее толщина уменьшается.

На этапе первичного осмотра без наполнения кишки раствором ПЭГ в процессе дифференциальной диагностики полипов и локального пристеночного расположения кишечного содержимого, что нередко является существенной проблемой, следует использовать доплеровское картирование, лучше направленное энергетическое, которое вызывает воспроизводимый кровоток в опухоли.

Важной особенностью методики с ПЭГ является ее относительно физиологичный характер, что позволяет изучать функциональные характеристики и влияние фармакологических средств на моторику кишки.

При ограниченном количестве исследований обязательным является УЗИ кишечника на III этапе (утром до приема второй дозы ПЭГ) и, как минимум, требуется еще одно исследование через 60–120 мин. Если особый интерес представляет тонкая кишка, повторное УЗИ следует проводить через 30–60 мин после приема второй дозы ПЭГ. В случае, когда необходимо детальное изучение ободочной кишки, повторное УЗИ желательно осуществить через 60–120 мин после приема второй дозы ПЭГ.

Кроме стандартных противопоказаний к применению ПЭГ ограничения методики SLICUS являются ожирение пациента и индивидуальные особенности желудочно-кишечной эвакуации. Для нивелирования последнего ограничения следует оценивать эвакуацию жидкости из желудка, наличие контраста в тонкой кишке и в ряде случаев осуществлять УЗИ ободочной кишки через 3–4 ч после приема второй дозы ПЭГ.

Заключение

Таким образом, УЗИ является в настоящее время востребованным методом диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний кишечника. Использование перорального контрастирования ПЭГ расширяет возможности УЗИ-выявления изменений кишечной стенки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Bryant RV, Friedman AB, Wright EK et al. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application. *Gut* 2018; 67 (5): 973–85. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315655
- Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Изд. 3-е. Под ред. В.В. Миткова. М.: ВИДАР, 2019. [Practical guidance on ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnosis. Ed. The 3rd ed. V.V. Mitkov. Moscow: VIDAR, 2019 (in Russian).]
- Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008; 247 (1): 64–79. DOI: 10.1148/radiol.2471070611
- Wale A, Pilcher J. Current Role of Ultrasound in Small Bowel Imaging. *Semin Ultrasound CT MRI* 2016; 37 (4): 301–12. DOI: 10.1053/j.sult.2016.03.001
- Serra C, Privitera Hrustemovic H, Verardi FM. Bowel Ultrasound: No Longer a Cinderella of Bowel Imaging. *Gastroenterology* 2019; 156 (5): 1253–4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.073
- Nylund K, Maconi G, Hollerweger A et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall Med* 2017; 38: e1–15. DOI: 10.1055/s-0042-115853
- Maconi G, Nylund K, Ripolles T et al. EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall Med* 2018; 39 (3): 304–17. DOI: 10.1055/s-0043-125329
- Dietrich CF, Hollerweger A, Dirks K et al. EFSUMB Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) Task Force Group: Celiac sprue and other rare gastrointestinal diseases ultrasound features. *Med Ultrason* 2019; 21 (3): 299–315. DOI: 10.11152/mu-2162
- Dirks K, Calabrese E, Dietrich C et al. EFSUMB Position Paper: Recommendations for Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in Acute Appendicitis and Diverticulitis. *Ultraschall Med* 2019; 40 (2): 163–75. DOI: 10.1055/a-0824-6952
- Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М.: Практическая медицина, 2016. [Pimanov S.I. Ultrasonic diagnostics in gastroenterology. Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2016 (in Russian).]
- Лемешко З.А. Ультразвуковая ирригоскопия. *Клин. медицина*. 1989; 6: 133–6. [Lemesko Z.A. Ul'trazvukovaia irrigoskopiia. *Klin. meditsina*. 1989; 6: 133–6 (in Russian).]
- Пиманов С.И., Вергасова Е.В., Лемешко З.А. Скрининговая диагностика рака ободочной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001; 6: 15–23. [Pimanov S.I., Vergasova E.V., Lemesko Z.A. Skrinigovaia diagnostika raka obodochnoi kishki. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2001; 6: 15–23 (in Russian).]
- Kunze G, Seitz K, Mauch M, Petersen F. Clinical Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Ultraschall Med* 2019; 40 (2): 132–62. DOI: 10.1055/a-0869-8799
- Hollerweger A, Macheiner P, Dirks K, Dietrich CF. Zur Differenzialdiagnose segmentaler echoarmer Ödeme des Dünndarms. Differential diagnosis of severe hypoechoic oedema of the small bowel. *Ultraschall Med* 2006; 27 (3): 234–9. DOI: 10.1055/s-2006-926777
- Hata J, Haruma K, Suenaga K et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 443–7. PMID: 1553931
- Kinoshita K, Katsurada T, Nishida M et al. Usefulness of transabdominal ultrasonography for assessing ulcerative colitis: a prospective, multicenter study. *J Gastroenterol* 2019; 54 (6): 521–9. DOI: 10.1007/s00535-018-01534-w
- Omotehara S, Nishida M, Kinoshita K et al. Validation of US evaluation of ulcerative colitis activity. *Ultrasound Med Biol* 2019; 45 (7): 1537–44. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.02.018
- Allocca M, Fiorino G, Bonovas S et al. Accuracy of Humanitas Ultrasound Criteria in assessing disease activity and severity in ulcerative colitis: A prospective study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1385–91. DOI: 10.1093/ecco-icc/ijy107
- Пиманов С.И., Романович А.В., Солодовникова О.И. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование кишечника: новые возможности в практике гастроэнтеролога. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018; 1: 53–9. [Pimanov S.I., Romanovich A.V., Solodovnikova O.I. Transabdominal'noe ultrazvukovoe issledovanie kishechnika: novye vozmozhnosti v praktike gastroenterologa. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; 1: 53–9 (in Russian).]
- Calabrese E, Maaser C, Zorzi F et al. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm. Bowel Dis* 2016; 22 (5): 1168–83. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000706
- Pallotta N, Baccini F, Corazziari E. Ultrasonography of the small bowel after oral administration of anechoic contrast solution. *Lancet* 1999; 353 (9157): 985–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05504-4
- Seitz K, Odegaard, Lutz H. Gastro-intestinal Ultrasound: Much has long been known and proven! *Ultraschall in Med* 2017; 38: 239–42. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-124491
- Zhu C, Ma X, Xue L et al. Small intestine contrast ultrasonography for the detection and assessment of Crohn disease A meta-analysis. *Medicine* 2016; 95 (31): e4235. DOI: 10.1097/MD.0000000000004235
- Maconi G, Radice, E Bareggi E, Porro GB. Hydrosoneography of the Gastrointestinal Tract. *AJR* 2009; 193: 700–8. DOI: 10.2214/AJR.08.1979
- Hirooka N, Ohno T, Misonoo M et al. Sono-enterocolonography by oral water administration. *JCU* 1989; 17: 585–9. DOI: 10.1002/jcu.1870170808

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пиманов Сергей Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 фака повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. E-mail: pimanovs@tut.by; ORCID: 0000-0001-6067-3600

Дикарева Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. врача общей практики с курсом поликлинической терапии УО ВГМУ. E-mail: ruselikelena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4928-8864

Sergey I. Pimanov – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: pimanovs@tut.by; ORCID: 0000-0001-6067-3600

Elena A. Dikareva – Cand. Sci. (Med.), Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: ruselikelena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4928-8864

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения

Д.И. Трухан^{✉1}, Е.Н. Деговцов¹, В.А. Никоненко², Д.В. Самойлов²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Анемии – группа заболеваний, характеризующихся уменьшением количества циркулирующих эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови ниже нормального для данного возраста и пола. Чаще (80–95% всех анемий) в реальной клинической практике встречается хроническая железодефицитная анемия (ЖДА). ЖДА нередко встречается в практике гастроэнтеролога и у пациентов хирургических отделений. В представленном обзоре обсуждаются наиболее значимые аспекты диагностики и лечения ЖДА в практике гастроэнтеролога и хирурга. Парентеральные препараты железа показаны в тех случаях, когда есть противопоказания к применению пероральных препаратов или они неэффективны. В хирургической практике (при необходимости быстрого восполнения железа в организме) и в гастроэнтерологии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, указания в анамнезе на оперативные вмешательства на желудочно-кишечном тракте, болезнь Крона, язвенный колит, синдром мальабсорбции) парентеральные препараты железа рассматриваются в качестве препаратов выбора. Результаты многочисленных международных и российских исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности железа (III) гидроксида олигоизомальтозата в качестве препарата выбора для лечения абсолютных или функциональных железодефицитных состояний при отсутствии эффективности пероральных препаратов железа и при необходимости быстрого восполнения железа.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, гастроэнтерология, хирургия, диагностика, лечение, препараты железа, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, Монофер.

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Никоненко В.А., Самойлов Д.В. Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (8): 71–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200357

Review

Iron deficiency anemia in the practice of a gastroenterologist and surgeon: current aspects of diagnostics and treatment

Dmitry I. Trukhan^{✉1}, Evgeny N. Degovtsov¹, Vladimir A. Nikonenko², Dmitry V. Samoilov²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Omsk Regional Hospital, Omsk, Russia

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Anemia is a group of diseases characterized by a decrease in the number of circulating erythrocytes and/or hemoglobin per unit of blood volume below normal for a given age and gender. Chronic iron deficiency anemia (IDA) occurs more often (80–95% of all anemias) in real clinical practice. IDA is often found in the practice of a gastroenterologist and in patients of surgical departments. This review discusses the most significant aspects of the diagnosis and treatment of IDA in the practice of a gastroenterologist and surgeon. Parenteral iron preparations are indicated in cases where there are contraindications to the use of oral preparations or they are ineffective. In surgical practice (if it is necessary to quickly replenish iron in the body) and in gastroenterology (peptic ulcer and duodenal ulcer, a history of surgical interventions in the gastrointestinal tract, Crohn's disease, ulcerative colitis, malabsorption syndrome), parenteral iron preparations are considered as drugs of choice. The results of numerous international and Russian studies indicate the efficacy and safety of iron (III) hydroxide oligoisomaltosate as the drug of choice for the treatment of absolute or functional iron deficiency states in the absence of the effectiveness of oral iron preparations and, if necessary, rapid iron replacement.

Key words: iron deficiency anemia, gastroenterology, surgery, diagnostics, treatment, iron preparations, iron (III) hydroxide oligoisomaltosate, Monofer.

For citation: Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Nikonenko V.A., Samoilov D.V. Iron deficiency anemia in the practice of a gastroenterologist and surgeon: current aspects of diagnostics and treatment. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (8): 71–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200357

Введение

Анемии – группа заболеваний, характеризующихся уменьшением количества циркулирующих эритроцитов и/или гемоглобина (Hb) в единице объема крови ниже нормального для данного возраста и пола.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), критерием анемии является снижение концентрации Hb до уровня менее 110 г/л для детей, менее 120 г/л – для женщин (во время беременности – менее 110 г/л), менее 130 г/л – для мужчин. По степени тяжести различают анемию легкую (уровень Hb крови выше 90 г/л), средней тяжести (Hb 70–89 г/л) и тяжелую (Hb < 70 г/л) [1–3].

В клинической практике чаще всего встречается хроническая железодефицитная анемия – ЖДА (80–95% всех случаев анемии) – болезненное состояние, обусловленное нарушением синтеза Hb вследствие дефицита железа (ДЖ). В Международной классификации болезней соответствует рубрике D50 – Железодефицитная анемия.

По данным ВОЗ, ЖДА имеется более чем у 2 млрд человек по всему миру, большая часть из которых – женщины и дети. В развитых странах Европы и на территории России около 12% женщин фертильного возраста страдают ЖДА, а скрытый ДЖ наблюдается почти у 1/2 данной категории женщин [1, 3–7]. Дети заболевают реже взрослых [8].

Наиболее часто с проблемой ЖДА встречаются в амбулаторной практике терапевт, врач общей практики (семейный врач), гематолог и акушер-гинеколог женской консультации [9].

Нередко ЖДА встречается и в практике гастроэнтеролога, поскольку практически любое поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое вызывает дефект слизистой оболочки, может кровоточить достаточно, чтобы вызвать скрытое кровотечение, соответственно, быть причиной хронической кровопотери и в конечном итоге привести к развитию ЖДА [10, 11]. Эндоскопическая оценка пациентов с ЖДА показывает, что почти 2/3 пациентов

имеют поражения ЖКТ, которые, как считается, могут вызывать скрытое кровотечение [12].

В стационаре ЖДА часто встречается у пациентов хирургических отделений. Так, в метаанализе 18 крупных обсервационных исследований, охватывающих более 650 тыс. хирургических пациентов, показано, что средняя распространенность дооперационной анемии составляет около 35%, варьируя от 10,5 до 47,9% [13]. Частота ЖДА была выше, чем среди населения в целом, и при этом наблюдались заметные различия в распространенности дооперационной анемии в зависимости от типа и профиля хирургического вмешательства и популяций пациентов.

Часто при обсуждении разных аспектов диагностики и лечения ЖДА можно столкнуться с позицией, что про ЖДА «все давно и хорошо известно». Подобная точка зрения обычно встречается лишь по отношению к артериальной гипертензии. Однако проблема артериальной гипертензии по-прежнему сохраняет свою актуальность. И в отношении ЖДА в реальной клинической практике в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может привести к определенным сложностям в диагностике и лечении.

Причины развития ЖДА

Все анемии являются вторичными и обычно представляют собой проявление основного заболевания. Наличие анемии всегда указывает на какое-то расстройство в организме. Поэтому, даже ставя на первое место в диагнозе ЖДА, следует помнить о необходимости поиска ее этиологии.

Известно, что основными причинами развития ЖДА являются:

- Хронические кровопотери разной локализации: маточные (обильные менструации, дисфункциональные маточные кровотечения), желудочно-кишечные (при рефлюкс-эзофагите, эрозивно-язвенных заболеваниях желудка, опухолях желудка и толстой кишки, болезни Крона, язвенном колите, гельминтозах, дивертикулитах, кровоточащем геморрое), носовые, почечные (при гломерулонефрите, мочекаменной болезни, опухолях), десневые, в замкнутые полости и ткани (изолированный легочный гемосидероз, внematочный эндометриоз).
- Повышенная потребность в железе: беременность, лактация; интенсивный рост в пубертатный период; преклимактерический период; при лечении макроцитарной (В₁₂-дефицитной) анемии витаминами В₁₂.
- Алиментарная недостаточность. Недостаточное поступление железа с пищей (например, при голодании, вегетарианстве и веганстве) в основном за счет нехватки мясных продуктов не восполняет его потери вследствие разрушения эритроцитов.
- Нарушение всасывания железа: энтериты разного генеза; синдром мальабсорбции; послеоперационные состояния (резекция желудка с выключением двенадцатиперстной кишки, резекции тонкой кишки), прием лекарственных препаратов, угнетающих всасывание железа; поступление с пищей продуктов с высоким содержанием фитатов или фенольных соединений.
- Нарушение транспорта железа (гипопротеинемии разного генеза).

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития ЖДА, делает проблему их дифференциальной диагностики междисциплинарной, что требует от врачей разных специальностей квалифицированного умения и навыков выявления причины анемии [14–16]. При этом необходимо отметить, что наличие отягощенного гинекологического анамнеза не исключает необходимости поиска и других причин потери железа у женщин. Так, кровопотери из ЖКТ – вторая по частоте причина ДЖ у женщин и первая – у мужчин [17–20]. В этой связи у мужчин и женщин в постменопаузе в диагностическом стандарте особое внима-

ние уделяется оценке состояния ЖКТ и поиску возможного источника скрытого кровотечения [11, 12, 21].

Диагностика ДЖ и ЖДА

В настоящее время выделяют предрасположенность (при наличии факторов риска) и три стадии ДЖ: прелатентный, латентный и ЖДА [22].

Прелатентный дефицит характеризуется снижением тканевых запасов железа без уменьшения его расходования на эритропоэз, его можно предполагать при наличии у пациента факторов, способствующих недостаточному поступлению железа в организм или его повышенному расходу. Клинических проявлений этой стадии не имеет. Единственным лабораторным критерием этой стадии является снижение уровня ферритина в сыворотке крови (<20 мкг/л).

Латентный ДЖ рассматривается как функциональное нарушение и составляет 70% всех железодефицитных состояний. Латентный дефицит наблюдается при полном истощении запасов железа в депо, при отсутствии клинических признаков анемического синдрома. Однако при этом в клинической картине уже могут отмечаться разные симптомы гипосидероза или сидеропенического синдрома:

- сухость кожи, трещины на поверхности кожи рук и ног, в углах рта (ангулярный стоматит);
- глоссит, сопровождающийся атрофией сосочков, болезненностью и покраснением языка;
- ломкость, истончение, расслоение, деформация ногтей (койлонихии), которая в том числе может иметь ложкообразную форму;
- выпадение волос и раннее их поседение;
- извращение вкуса (pica chlorotica): пациенты едят мел, уголь, глину, золу и/или сырые продукты – крупы, мясной фарш, тесто;
- пристрастие к необычным запахам: керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин, – которое полностью проходит на фоне приема препаратов железа;
- дисфагия (затруднение глотания твердой и сухой пищи).

Сидеропенический синдром обусловлен тканевым ДЖ, которое играет важную роль в качестве кофермента многих метаболических процессов в разных органах и тканях. Причем особенно страдают эпителиальные ткани, нуждающиеся в быстром обновлении, включая кожу и слизистые оболочки.

Уровень Hb при латентном ДЖ остается нормальным, в связи с чем это состояние часто остается нераспознанным. Вместе с тем в общем анализе крови уже могут отмечаться снижение среднего содержания (mean corpuscular hemoglobin – MCH) и средней концентрации (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC) Hb в эритроците, изменение среднего объема эритроцитов (mean corpuscular volume – MCV), их размеров, формы и окраски (анизоцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия). В биохимическом анализе крови возможны снижение сывороточного ферритина и сывороточного железа, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки.

Таким образом, желательным и возможно диагностировать ДЖ на прелатентной и латентной стадии, однако это требует тщательного сбора анамнеза и знания диагностических маркеров в общем и биохимическом анализе крови.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями скрининг для выявления анемии начиная с подросткового возраста необходимо проводить у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации или иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА) [23, 24].

При проведении скрининга в популяции с низкой распространенностью ЖДА и с отсутствием тяжелых форм заболевания следует ориентироваться не на данные анамнеза и клинические проявления (признаки анемии и сидеропе-

нии), а на изменения лабораторных показателей: Hb, гематокрит, цветовой показатель, MCV, MCH, MCHC.

Биохимические показатели (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточный ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом), как обладающие высокой специфичностью в выявлении ДЖ, рекомендуется использовать только для подтверждения диагноза, установленного на основании других тестов (например, гематологических) [8, 23, 24].

Рекомендации по гастроэнтерологическому обследованию пациентов с ЖДА

В практических рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (2020 г.) основное внимание уделяется первичной желудочно-кишечной оценке хронической ЖДА [12].

У пациентов с анемией при определении уровня ферритина для диагностики ДЖ рекомендуется использовать пороговое значение <45 вместо <15 мкг/л (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

Мужчинам и бессимптомным женщинам в постменопаузе с ЖДА рекомендуется проводить верхнюю и нижнюю эндоскопию, а не выбирать стратегию наблюдения без проведения эндоскопии (сильная рекомендация, доказательство среднего качества).

Бессимптомным женщинам с ЖДА в пременопаузе рекомендуется проводить верхнюю и нижнюю эндоскопию, а не выбирать стратегию эмпирического проведения заместительной терапии препаратами железа (условная рекомендация, доказательство среднего качества). При отказе пациентов с ЖДА от проведения эндоскопии, особенно у лиц молодого возраста, с высокой вероятностью других причин развития ЖДА и низкой вероятности онкопатологии ЖКТ, возможно проведение начального курса заместительной терапии препаратами железа без предварительного эндоскопического исследования.

Пациентам с ЖДА без выявленной причины после проведения верхней и нижней эндоскопии рекомендуется неинвазивное тестирование на *Helicobacter pylori* (если оно не проводилось раньше) с последующим проведением эрадикации при позитивном тесте (условная рекомендация, доказательство низкого качества).

Пациентам с ЖДА не рекомендуется проведение рутинной биопсии желудка для диагностики атрофического гастрита (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества).

Бессимптомным пациентам с ЖДА и подозрением на целиакию рекомендуется проводить предварительное серологическое тестирование с последующей биопсией тонкой кишки, только если результаты серологического теста положительные (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества). В рекомендациях отмечается, что целиакия относится к общепризнанным причинам развития ЖДА и вероятность ее наличия, даже у бессимптомных пациентов, необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики.

Бессимптомным пациентам с ЖДА и отрицательными данными эндоскопии рекомендуется эмпирическое назначение курсового лечения препаратами железа, а не стратегия назначения видеокапсульной эндоскопии (условная рекомендация, доказательство очень низкого качества).

В заключение эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации отмечают, что у всех пациентов с ДЖ без явного этиологического фактора в первую очередь необходимо рассматривать вероятные желудочно-кишечные причины [12].

Последствия длительного ДЖ

Нередко на приеме или медицинском осмотре, когда врач обращает внимание пациентки на снижение Hb и уменьшение эритроцитов, то в ответ слышит: «да, я знаю... у меня это уже давно... я уже привыкла...» Пероральный прием препаратов железа занимает продолжительный временной период, что снижает приверженность пациенток проводимой терапии.

Продолжительный некомпенсированный ДЖ приводит к эндогенной гемической гипоксии органов и тканей и, соответственно, углублению проявлений вторичного иммунодефицита и прогрессированию проявлений висцерального синдрома: нарушению работы сердечно-сосудистой системы; снижению мышечного тонуса, постепенному развитию атрофии мышц; нарушениям работы пищеварительного тракта; нарушениям менструального цикла у женщин; возникновению угрозы выкидыша и преждевременных родов у беременных; нарушению работы нервной системы: резкой смене настроений, тревожности, повышенной возбудимости; другим висцеральным патологическим состояниям.

У пациентов с ишемической болезнью сердца анемия относится к основным состояниям, провоцирующим ишемию или усугубляющим ее течение [15, 16]. В клинических рекомендациях по хронической сердечной недостаточности анемия указана в числе возможных причин формирования хронической сердечной недостаточности [15].

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ЗА 1 ВИЗИТ

- Инновационная химическая структура ¹
- Восполнение дефицита железа за 1 визит до 20 мг/кг¹
- Высокая скорость введения в течение 15- 60 минут¹
- Не требует тест – дозы¹
- Высокий профиль безопасности^{1,2,3}
- Назначение без ограничений¹
- Входит в список ЖНВЛП

ООО «КОСМОФАРМ», 107076, г. Москва, ул. Стромынка, д.19, корп. 2, помещение 128, комната 7
Тел: +7 (495) 644-00-31. Факс: +7 (495) 644-00-32. E-mail: office@cosmopharm.ru. Сайт: www.monofer.ru

Pharmacosmos A/S. Roervansvei 30, DK- 4300 Holbaek Denmark. Phone: +45 59 48 5959 Fax: +45 59 48 5960
E-mail info@pharmacosmos.com. Company registration number (CVR no.)* 15517085. Vat no.: DK15517085

1. Instruction

2. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease Björn Wikström et al. *doi:10.5301/JN.2010.9999*

3. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study Per Hidelbrandt et al. *doi: 10.1111/j.1778-428X.2010.01145.x*

МоноФер®

Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000



Лечение ЖДА

Основные подходы к сохранению и пополнению железа в организме, по данным ВОЗ, включают [1]:

- диету: употребление продуктов, содержащих биодоступное железо, ограничение употребления продуктов – антагонистов всасывания;
- фортификацию – искусственное обогащение продуктов питания железом и фолиевой кислотой;
- ежедневный/еженедельный прием пищевых добавок, содержащих необходимые микроэлементы;
- саплементацию – насыщающую лекарственную терапию препаратами железа.

Всасывание железа из продуктов питания составляет не более 2,5 мг/сут, в то время как из лекарственных препаратов его всасывается в 15–20 раз больше. Тем не менее пациентам с ЖДА рекомендуются продукты, содержащие достаточное количество хорошо всасываемого белка и железа. В мясных продуктах содержится железо, входящее в состав гема (гемовое железо), которое всасывается на 25–30%. Входящее в состав гемосидерина и ферритина железо (печень, яйца, рыба) всасывается на 10–15%. Входящее в состав продуктов растительного происхождения (бобовые, соя, шпинат, укроп, салат, абрикосы, чернослив, хлеб, рис) железо всасывается на 3–5%.

Прием большого количества яблок, гранатов, гречневой крупы не оправдан с точки зрения ограниченного всасывания из них ионов железа.

Цели лечения ЖДА: необходимо устранить причину ЖДА (выявить источник кровотечения или восстановить процесс усвоения железа), восполнить ДЖ в организме, предотвратить развитие обменно-дистрофических изменений внутренних органов и сохранить их функциональную способность в полном объеме [1–3].

Медикаментозная терапия ЖДА проводится только препаратами железа: трехвалентного (Fe^{3+}) либо двухвалентного (Fe^{2+}), в основном пероральными – длительно, под контролем развернутого анализа крови. Парентеральные (внутривенные и внутримышечные) препараты железа показаны в тех случаях, когда есть противопоказания к применению пероральных препаратов или они неэффективны.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [23, 24] парентеральные (внутривенные и внутримышечные) препараты железа в лечении ЖДА показаны:

- при тяжелой форме ЖДА (в настоящее время встречается довольно редко, менее чем в 3% случаев);
- непереносимости пероральных препаратов железа;
- резистентности к лечению пероральными препаратами железа;
- наличии язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;
- анемии, ассоциированной с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника – ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона);
- хронической болезни почек для лечения и профилактики анемии в преддиализный и диализный периоды;
- наличии противопоказаний к переливанию эритроцитарной массы, в том числе по религиозным убеждениям (например, представителей секты Свидетелей Иеговы);
- необходимости быстрого насыщения организма железом (экстренное хирургическое вмешательство).

Среди других показаний следует указать: нарушение кишечного всасывания (резекция кишечника, синдром мальабсорбции), обширные язвенные поверхности на слизистой оболочке ЖКТ; лечение эритропоэтинами, когда резко, но на короткое время (2–3 ч после введения эритропоэтина) возрастает потребность в железе в связи с его активным потреблением эритроцитами.

Таким образом, в хирургической практике (при необходимости быстрого восполнения железа в организме) и в гастроэнтерологии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, указания в анамнезе на оперативные

вмешательства на ЖКТ, болезнь Крона, язвенный колит, синдром мальабсорбции) парентеральные препараты железа рассматриваются в качестве препаратов выбора.

Необходимо отметить, что внутривенные препараты железа могут помочь преодолеть блокаду метаболизма железа («гепсидиновый блок») и снизить уровень гепсидина у пациентов с онкологической патологией и хроническими заболеваниями [25, 26]. Эффективность и безопасность современных внутривенных препаратов железа отмечены в практических рекомендациях международной группы экспертов по диагностике и лечению анемии и ДЖ у хирургических пациентов в периоперационном периоде [27, 28], международных [29–32] и отечественных [33–36] рекомендациях по ведению пациентов с болезнью Крона. Так, в Европейском консенсусе [29] указано, что внутривенное введение препаратов железа должно быть 1-й линией терапии у пациентов с ВЗК, с предшествующей непереносимостью пероральных препаратов железа, с уровнем $Hb < 100$ г/л и у пациентов, которые нуждаются в терапии эритропоэтинами. После успешной нормализации показателей ферритинового общего анализа крови возобновление терапии внутривенными препаратами железа показано при снижении сывороточного ферритина (< 100 мкг/л) или уровня Hb (< 120 или 130 г/л, в зависимости от пола) [29].

Современные внутривенные препараты железа являются важной составляющей в рамках актуальных направлений в хирургической практике – бескровной хирургии и менеджмента крови пациента – МКП (англ. patient blood management). Бескровная хирургия (кровесберегающие технологии, кровесбережение) – направление в хирургии и трансфузиологии, нацеленное на разработку технологий, способствующих наиболее полному сохранению собственной крови больного и минимальному применению компонентов донорской крови при выполнении обширных хирургических вмешательств [37, 38].

МКП – основанный на доказательствах междисциплинарный подход к оптимизации лечения пациентов, которым может потребоваться переливание крови. МКП охватывает все аспекты обследования и лечения пациента, связанные с процессом принятия решения о гемотрансфузии, включая применение надлежащих показаний, а также минимизацию кровопотери, в том числе медикаментозными методами. МКП может снизить потребность в переливании компонентов аллогенной крови и уменьшить расходы на здравоохранение, обеспечивая при этом доступность компонентов крови для пациентов, которым они необходимы [38–40]. Во многом МКП соответствует идеологии кровесбережения [37], но несколько выходит за рамки трансфузиологии и нацелен на улучшение клинического исхода за счет отказа от ненужных гемотрансфузий. МКП основывается на трех «столпах»:

- 1) оптимизация объема крови и массы эритроцитов;
 - 2) минимизация кровопотери (в том числе медикаментозно);
 - 3) оптимизация переносимости анемии пациентом [38–40].
- Таким образом, МКП оптимизирует использование донорской крови и сокращает риск, ассоциированный с трансфузией.

Гемотрансфузии при ЖДА проводятся пациентам только по жизненным показаниям (при падении $Hb < 40$ – 50 г/л), причем показанием является не столько уровень Hb , сколько общее состояние пациента и его гемодинамики.

Препарат выбора

Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат [Ferric (III) hydroxyde olygoisomaltosate] – препарат Монофер® компании Pharmacosmos A/S (Дания) – представлен на европейском фармацевтическом рынке с 2009 г. [41], в 2012 г. зарегистрирован в России.

Препарат Монофер®, активным веществом которого является железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, представляет собой комплекс. Железо в центре комплекса окружено

аморфной оболочкой из молекул олигоизомальтозы с молекулярной массой 1000 дальтон. Запатентованная химическая структура IronMatrix препарата Монофер® гарантирует стабильность комплекса железа и контролируемое высвобождение в организме [41, 42]. По сравнению с существующими внутривенными препаратами железа Монофер® содержит сильно связанное железо в железо-углеводной матрице с очень низким содержанием лабильного и свободного железа [41–43].

Этот олигоизомальтозный комплекс гидроксида железа (III) по структуре аналогичен ферритину, который защищает организм от токсического действия несвязанного железа (III) неорганической природы, так как обеспечивает контролируемое и медленное высвобождение биодоступного железа при незначительном риске образования свободного железа [42, 43].

Эффективность препарата отмечается через несколько дней после начала лечения и подтверждается ростом числа ретикулоцитов в крови. Максимальная концентрация ферритина в плазме крови достигается приблизительно через 7–9 дней после однократного внутривенного введения препарата, а затем медленно возвращается к исходной концентрации через 3 нед [44].

Монофер® – современный внутривенный железосодержащий препарат последнего поколения с очень низким иммуногенным потенциалом и очень низким содержанием лабильного и свободного железа, что позволяет вводить Монофер® в виде быстрой инфузии высокой дозы в дозах, превышающих 1000 мг (максимальная разовая доза составляет 20 мг/кг), без применения тестовой дозы [45, 46]. Это обеспечивает значительную гибкость дозирования, включая возможность обеспечения полного восполнения запасов железа за одну инфузию (однократное восполнение запасов железа) у широкого круга пациентов.

Эффективность и безопасность препарата продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях у разных категорий пациентов.

В исследовании PROTECT продемонстрировано, что перооперационная доза 1000 мг внутривенного изомальтозида железа 1000 (Монофер®) значительно повышает уровень Hb и предотвращает развитие анемии через 4 нед после операции, с профилем безопасности, аналогичным плацебо [47]. В исследовании PROFOUND продемонстрированы эффективность и безопасность препарата у онкологических пациентов: было отмечено устойчивое увеличение концентрации Hb с течением времени как при применении препарата Монофер®, так и при пероральном приеме железа, но при этом Монофер® переносился лучше, чем пероральный прием железа [48].

В большом числе исследований показаны эффективность и безопасность препарата Монофер® при ВЗК [42, 49–55]. Так, в ходе исследования PROCEED (36 центров в Европе и Индии) – крупнейшего прямого сравнения между пероральным и внутривенным соединением железа у пациентов с ВЗК – продемонстрировано, что Монофер® оказался более эффективным при более высоких кумулятивных дозах >1000 мг внутривенно при одинаковом профиле безопасности [49].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о возможности применения препарата Монофер® для коррекции ЖДА в акушерско-гинекологической практике [56–58] и в нефрологии у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе, а также и в диализный период [59–65].

Важно отметить, что эффективность и безопасность препарата Монофер® продемонстрированы и в российских исследованиях при коррекции ЖДА при ВЗК [66, 67], в акушерско-гинекологической практике [68–72], онкологии [73–75] и у пожилых пациентов [75, 76]. Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат в 2019 г. включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [77].

Большая доказательная база послужила основанием для включения железа (III) гидроксида олигоизомальтозата в международные и российские рекомендации [27, 29–32, 34–36].

Вопросы безопасности терапии препаратом железа (III) гидроксида олигоизомальтозата рассматривались во всех клинических исследованиях. Так, в частности, указывается на низкую частоту клинически незначимой гипофосфатемии [48, 55, 78] по сравнению с другими препаратами для внутривенного введения. Парентеральное введение железосодержащих препаратов может сопровождаться реакциями повышенной чувствительности. В ходе клинических исследований препарата Монофер® не отмечено аллергических реакций [64, 79, 80]. Повторное введение однократной внутривенной дозы 1000 мг препарата Монофер® хорошо переносится пациентами и обеспечивает быстрое повышение Hb, которое сохраняется через 6 мес после приема [65].

В опубликованном в текущем году метаанализе [81], в который были включены 21 проспективное клиническое исследование и более 8 тыс. пациентов, рассматривалась безопасность парентеральных препаратов железа по 4 показателям – риску развития реакции гиперчувствительности и потенциальным респираторным, кожным и сердечно-сосудистым нежелательным явлениям, при использовании железа (III) гидроксида олигоизомальтозата была отмечена низкая частота серьезных и тяжелых побочных эффектов по сравнению с другими препаратами железа для внутривенного введения.

В сравнительных исследованиях показано, что железа (III) гидроксид олигоизомальтозат не уступает, а в большинстве исследований – превосходит по эффективности и безопасности пероральные препараты железа и другие препараты железа для внутривенного введения [49, 60, 64, 81–84].

В исследованиях, проведенных в разных странах [41, 52, 54, 85, 86], в том числе и в России [70, 87], отмечены фармакоэкономические преимущества применения препарата Монофер® по сравнению с другими препаратами железа для внутривенного введения по параметрам «затраты–эффективность» и «влияние на бюджет» системы здравоохранения.

Препарат Монофер® выпускается в форме раствора для внутривенного введения 100 мг/мл в ампулах по 1, 2, 5 и 10 мл. В России зарегистрированы формы выпуска 2 и 5 мл. Доза препарата Монофер® и схема его применения подбираются для каждого больного индивидуально, с учетом определения общего ДЖ. Монофер® является единственным препаратом железа для внутривенного введения с разрешенной максимальной дозой 2000 мг для однократного введения.

Высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость при минимальных побочных явлениях позволяют рассматривать Монофер® в качестве препарата выбора для лечения абсолютных или функциональных железодефицитных состояний при отсутствии эффективности пероральных препаратов железа и при необходимости быстрого восполнения железа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. UNICEF, United Nations University, WHO. Geneva: World Health Organization, 2001. https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894>
3. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015. https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/
4. Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Флакс Г.А., Царюк А.В. Диагностика и лечение железодефицитных состояний у женщин в различные периоды жизни. Журн. Российского общества акушеров-гинекологов. 2006; 2. <http://ag-info.ru/files/jroag/2006-2/jroag-06-02-15.pdf> [Serov V.N., Shapovalenko S.A., Flaks G.A., Tsariuk A.V. Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnykh sostoianii u zhenshchin v razlichnye periody zhizni. Zhurn. Rossijskogo obshchestva akusherov-ginekologov. 2006; 2. <http://ag-info.ru/files/jroag/2006-2/jroag-06-02-15.pdf> (in Russian).]

5. Чилова Р.А., Мурашко А.В., Вечорко В.И. и др. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и кормящих женщин. РМЖ. 2017; 15: 1092–5 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30309172> [Chilova R.A., Murashko A.V., Vechorko V.I. et al. Profilaktika i lechenie zhelezodefitsitnykh sostoianii u beremennykh i kormiaschikh zhenshchin. RMZh. 2017; 15: 1092–5 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30309172> (in Russian).]
6. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4 (3): 177–84. DOI: 10.1177/1756283X11398736
7. Трухан Д.И. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики и профилактики на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Фарматека. 2018; 13: 84–90. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.13.84-90 [Trukhan D.I. Zhelezodefitsitnaia anemiia: aktualnye voprosy diagnostiki i profilaktiki na etape okazania pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Farmateka. 2018; 13: 84–90. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.13.84-90 (in Russian).]
8. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2011; 2: 40–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16458643> [Tarasova I.S. Zhelezodefitsitnaia anemiia u detei i podrostkov. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2011; 2: 40–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16458643> (in Russian).]
9. Трухан Д.И., Белкина Л.В., Чусова Н.А. Железодефицитная анемия в практике врача поликлиники: актуальные аспекты диагностики и лечения. Справочник поликлинического врача. 2020; 1: 17–23. <https://omnidocor.ru/library/fzdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/2020/1-2020-zhelezodefitsitnaya-anemiya-v-praktike-vracha-polikliniki-aktualnye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya-/#> [Trukhan D.I., Belkina L.V., Chusova N.A. Zhelezodefitsitnaia anemiia v praktike vracha polikliniki: aktualnye aspekty diagnostiki i lecheniia. Handbook for Practitioners Doctors. 2020; 1: 17–23. <https://omnidocor.ru/library/fzdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/2020/1-2020-zhelezodefitsitnaya-anemiya-v-praktike-vracha-polikliniki-aktualnye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya-/#> (in Russian).]
10. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014; 19: 164–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24778671/>
11. Rockey DC, Altayar O, Falck-Ytter Y, Kalmaz D. AGA Technical Review on Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *American Gastroenterological Association*. 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.045
12. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019; 133 (1): 30–9. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944
13. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A et al. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus* 2015; 13 (3): 370–9. DOI: 10.2450/2015.0014-15
14. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. Гинекология. 2013; 5: 95–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21027125> [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Zhelezodefitsitnaia anemiia: aktualnye voprosy diagnostiki, lecheniia i profilaktiki. Gynecology. 2013; 5: 95–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21027125> (in Russian).]
15. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит. 2017. https://fictionbook.ru/author/d_i_trukhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/ [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nephrology. Endocrinology. Hematology. Saint Petersburg: SpetsLit. 2017. https://fictionbook.ru/author/d_i_trukhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/ (in Russian).]
16. Трухан Д.И., Юренев Г.Л., Чусова Н.А. Железодефицитная анемия: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. Терапия. 2019; 1: 172–81. DOI: 10.18565/therapy.2019.1.172-181 [Trukhan D.I., Iurennev G.L., Chusova N.A. Zhelezodefitsitnaia anemiia: aktualnye aspekty diagnostiki i lecheniia v real'noi klinicheskoi praktike terapevta. Terapiia. 2019; 1: 172–81. DOI: 10.18565/therapy.2019.1.172-181 (in Russian).]
17. Лузина Е.В., Ларева Н.В. Анемия и заболевания желудочно-кишечного тракта. Терапевтический архив. 2013; 4: 102–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19062820> [Luzina E.V., Lareva N.V. Anemia i zabolevaniia zheludochno-kishechnogo trakta. Therapeutic Archive. 2013; 4: 102–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19062820> (in Russian).]
18. Трухан Д.И., Никоненко В.А. Дифференциальный диагноз крови в стуле. Точное обследование – залог успешного лечения. Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2016; 3–4 (63–64): 36–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27337736> [Trukhan D.I., Nikonenko V.A. Differentsialnyi diaznoz krovi v stule. Tochnoe obsledovanie – zaloz uspehnogo lecheniia. Statsionarozameshchaischie tekhnologii: ambulatornaia khirurgiia. 2016; 3–4 (63–64): 36–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27337736> (in Russian).]
19. Трухан Д.И. Кровь в стуле: вопросы дифференциальной диагностики. Справочник поликлинического врача. 2016; 6: 38–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29117572> [Trukhan D.I. Krov' v stule: voprosy differentsialnoi diagnostiki. Handbook for Practitioners Doctors. 2016; 6: 38–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29117572> (in Russian).]
20. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. https://lettercan.at.ua/news/differentsialnyj_diaznoz_osnovnykh_gastroenterologicheskikh_sindromov_i_simpptomov_trukhan_filimonov2017-09-10-306 [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2016. https://lettercan.at.ua/news/differentsialnyj_diaznoz_osnovnykh_gastroenterologicheskikh_sindromov_i_simpptomov_trukhan_filimonov2017-09-10-306 (in Russian).]
21. Bull-Henry K, Al-Kawas FH. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician* 2013; 87 (6): 430–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547576/>
22. Peña-Rosas JP, De Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5
23. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М., 2014. <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20железодефицитной%20анемии.pdf> [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. Moscow, 2014. <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20железодефицитной%20анемии.pdf> (in Russian).]
24. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М., 2015. <http://nodgo.org/sites/default/files/ЖДА%20и%20ФКР%20и%20лечению%20железодефицитной%20анемии.pdf> [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M., Tarasova I.S. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. M., 2015. <http://nodgo.org/sites/default/files/ЖДА%20и%20ФКР%20и%20лечению%20железодефицитной%20анемии.pdf> (in Russian).]
25. Aapro M, Osterborg A, Gascon P et al. Распространенность и лечение анемий при онкологических заболеваниях, железодефицит и специфическая роль внутривенных препаратов железа. Новые подходы в онкологии. 2013; 1 (21): 5–16. <https://medi.ru/info/11182/> [Aapro M, Osterborg A, Gascon P et al. Rasprostranennost' i lechenie anemii pri onkologicheskikh zabolevaniakh, zhelezodefitsit i spetsificheskaiia rol' vnutrivennykh preparatov zheleza. Noveye podkhody v onkologii. 2013; 1 (21): 5–16. <https://medi.ru/info/11182/> (in Russian).]
26. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C et al. ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 4): iv271. DOI: 10.1093/annonc/mdy323
27. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; 72 (2): 233–47. DOI: 10.1111/anae.13773
28. Muñoz M; panel for the international consensus statement on peri-operative management of anaemia iron deficiency. Peri-operative correction of non-anaemic iron deficiency. A reply. *Anaesthesia*. 2017; 72 (7): 911–2. DOI: 10.1111/anae.13947
29. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (3): 211–22. DOI: 10.1093/ecco-ccj/cjv009
30. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68 (Suppl. 3): s1–s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
31. Martins R, Carmona C, George B, Epstein J; Guideline Committee. Management of Crohn's disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019; 367: 15940. DOI: 10.1136/bmj.15940
32. Lightner AL, Vogel JD, Carmichael JC et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum* 2020; 63 (8): 1028–52. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001716
33. Клинические рекомендации. Колопроктология. Под ред. Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9495> [Clinical guidelines. Coloproctology. Ed. Yu. A. Shelygin. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9495> (in Russian).]
34. Клинические рекомендации. Колопроктология. Под ред. Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. <https://search.rsl.ru/record/01009375363> [Clinical guidelines. Coloproctology. Ed. Yu. A. Shelygin. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. <https://search.rsl.ru/record/01009375363> (in Russian).]
35. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017; 2: 7–29. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29145096> [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniiu bolezni Krona. Koloproktologia. 2017; 2: 7–29. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29145096> (in Russian).]
36. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект). Колопроктология. 2020; 2: 8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bolezni Krona u vzroslykh (Proekt). Koloproktologia. 2020; 2: 8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38 (in Russian).]
37. Goodnough LT. Blood management: transfusion medicine comes of age. *Lancet* 2013; 381 (9880): 1791–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60673-X
38. Чемоданов И.Г., Камельских Д.В., Шестаков Е.А. и др. Знания и практика менеджмента крови пациента. Трансфузиология. 2019; 2: 4–22. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43613987> [Chemodanov I.G., Kamel'skikh D.V., Shestakov E.A. et al. Znanii i praktika menedzhmenta krovi patientsia. Transfuziologia. 2019; 2: 4–22. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43613987> (in Russian).]
39. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении. Эффективная фармакотерапия. 2014; 6: 20–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22593180> [Zhiburt E.B. Menedzhment krovi patientsia pri kriticheskom krovotechenii. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 6: 20–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22593180> (in Russian).]
40. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента. Здравоохранение. 2014; 4: 58–67. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21303062> [Zhiburt E.B. Menedzhment krovi patientsia. Zdravookhranenie. 2014; 4: 58–67. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21303062> (in Russian).]
41. Mace TA, Syed A, Bhandari S. Iron (III) isomaloside 1000. *Expert Rev Hematol* 2013; 6 (3): 239–46. DOI: 10.1586/ehm.13.15
42. Nordfeld K, Andreasen H, Thomsen LL. Pharmacokinetics of iron isomaloside 1000 in patients with inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 43–51. DOI: 10.2147/DDDT.S30015
43. Kaira PA. Introducing iron isomaloside 1000 (Monofer®)-development rationale and clinical experience. *NDT Plus* 2011; 4 (Suppl. 1): i10–i13. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr042
44. Bhandari S. Beyond efficacy and safety—the need for convenient and cost-effective iron therapy in health care. *NDT Plus* 2011; 4 (Suppl. 1): i14–i19. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr044
45. Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaloside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm* 2011; 78 (3): 480–91. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.03.016
46. Kaira PA, Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaloside (Monofer®) in the management of patients with iron deficiency anemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9: 53–64. DOI: 10.2147/IJNRD.S89704.
47. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaloside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang* 2015; 109 (3): 257–66. DOI: 10.1111/vox.12278
48. Birgegård G, Henry D, Gaspy J et al. A Randomized Noninferiority Trial of Intravenous Iron Isomaloside versus Oral Iron Sulfate in Patients with Nonmyeloid Malignancies and Anemia Receiving Chemotherapy: The PROFOUND Trial. *Pharmacotherapy* 2016; 36 (4): 402–14. DOI: 10.1002/phar.1729
49. Reinisch W, Staun M, Tandon RK et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaloside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (12): 1877–88. DOI: 10.1038/ajg.2013.335
50. Reinisch W, Altorfay I, Zsigmond F et al. A 1-year trial of repeated high-dose intravenous iron isomaloside 1000 to maintain stable hemoglobin levels in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50 (10): 1226–33. DOI: 10.3109/00365521.2015.1031168
51. Dahlerup JF, Jacobsen BA, van der Woude J et al. High-dose fast infusion of parenteral iron isomaloside is efficacious in inflammatory bowel disease patients with iron-deficiency anaemia without profound changes

- in phosphate or fibroblast growth factor 23. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51 (11): 1332–8. DOI: 10.1080/00365521.2016.1196496
52. Pollock RF, Muduma G. Intravenous iron treatments for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease: a budget impact analysis of iron isomaltoside 1000 (Monoferr) in the UK. *Expert Opin Drug Deliv* 2017; 14 (12): 1439–46. DOI: 10.1080/17425247.2017.1393412
53. Stein J, Walper A, Klemm W et al. Safety and efficacy of intravenous iron isomaltoside for correction of anaemia in patients with inflammatory bowel disease in everyday clinical practice. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53 (9): 1059–65. DOI: 10.1080/00365521.2018.1498914
54. Pollock RF, Muduma G. An Economic Evaluation of Iron Isomaltoside 1000 Versus Ferric Carboxymaltose in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Iron Deficiency Anemia in Denmark. *Adv Ther* 2018; 35 (12): 2128–37. DOI: 10.1007/s12325-018-0827-5
55. Detlie TE, Lindstrom JC, Farnstrem ME et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50 (4): 397–406. DOI: 10.1111/apt.15386
56. Derman R, Roman E, Smith-Nguyen GN et al. Iron isomaltoside is superior to iron sucrose in increasing hemoglobin in gynecological patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2018; 93 (6): E148–E150. DOI: 10.1002/ajh.25094
57. Holm C. Intravenous iron treatment in the puerperium. *Dan Med J* 2018; 65 (4): B5471. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619936/>
58. Holm C, Thomsen LL, Langhoff-Roos J. Intravenous iron isomaltoside treatment of women suffering from severe fatigue after postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32 (17): 2797–804. DOI: 10.1080/14767058.2018
59. Wikström B, Bhandari S, Barany P et al. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011; 24 (5): 589–96. DOI: 10.5301/JN.2011.6248
60. Bhandari S, Kalra PA, Kothari J et al. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monoferr) compared with iron sucrose (Venoferr) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (9): 1577–89. DOI: 10.1093/ndt/gfv096
61. Biggar P, Leistikow F, Walper A. A prospective observational study of effectiveness and safety of iron isomaltoside in patients with chronic renal failure and iron deficiency anemia. *Clin Nephrol* 2016; 86 (12): 310–8. DOI: 10.5414/CN108941
62. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (4): 646–55. DOI: 10.1093/ndt/gfv293
63. Jensen G, Goransson LG, Fernström A et al. Treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease: A prospective observational study of iron isomaltoside (NIMO Scandinavia). *Clin Nephrol* 2019; 91 (4): 246–53. DOI: 10.5414/CN109474
64. Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M et al. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; gfaa011. DOI: 10.1093/ndt/gfaa011
65. Achebe MM, Glaspy J, Kalra PA et al. A 6 month extension trial evaluating safety and efficacy of ferric derisomaltose in patients with iron deficiency anemia: The FERWON-EXT trial. *Am J Hematol* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25920
66. Садыгова Г.Г. Анемии при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). *Колопроктология*. 2016; 3 (57): 84–90. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26569563> [Sadygova G.G. Anemii pri vospalitel'nykh zabolevaniakh kishchechnika (obzor literatury). *Koloproktologiya*. 2016; 3 (57): 84–90. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26569563> (in Russian).]
67. Губонина И.В., Щукина О.Б., Стуклова Н.И. и др. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины*. 2019; 8: 721–32. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-078 [Gubonina I.V., Shchukina O.B., Stuklova N.I. et al. Anemia pri vospalitel'nykh zabolevaniakh kishchechnika: podkhody k diagnostike, lecheniiu i profilaktike. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2019; 8: 721–32. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-078 (in Russian).]
68. Абашин С.Ю. Железодефицит у женщин и возможности его коррекции. *Онкогинекология*. 2015; 1: 63–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25460951> [Abashin S.Yu. Zhelezodefitsit u zhenshin i vozmozhnosti ego korrektsii. *Onkoginekologiya*. 2015; 1: 63–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25460951> (in Russian).]
69. Хашукоева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З. и др. Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у больных с гинекологической патологией. *Лечащий врач*. 2017; 12: 23–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32332991> [Khashukoeva A.Z., Agaeva M.I., Dugieva M.Z. et al. Sovremennye podkhody k lecheniiu zhelezodefitsitnoi anemii u bol'nykh s ginekologicheskoi patologiei. *Lechashchii vrach*. 2017; 12: 23–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32332991> (in Russian).]
70. Озолина Л.А., Керчелаева С.Б., Раздобрев И.А. Современные методы эффективной коррекции железодефицитной анемии в послеродовом периоде. *Мед. совет*. 2017; 13: 26–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-26-32 [Ozolina L.A., Kerchelaeva S.B., Razdobrev I.A. Sovremennye metody effektivnoi korrektsii zhelezodefitsitnoi anemii v poslerodovom periode. *Med. sovet*. 2017; 13: 26–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-26-32 (in Russian).]
71. Озолина Л.А., Керчелаева С.Б. Применение внутривенного введения препарата железа (III) гидроксид олигоизомальтозата для лечения анемии в послеродовом периоде. *Вестн. последипломного медицинского образования*. 2017; 4: 10–6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30635169> [Ozolina L.A., Kerchelaeva S.B. Primenenie vnutrivennogo vvedeniia preparata zheleza (III) gidroksid oligoizomaltozata dlia lecheniia anemii v poslerodovom periode. *Vestn. poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniia*. 2017; 4: 10–6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30635169> (in Russian).]
72. Атаджанян А.С. Анемия у беременных: клинико-патогенетические подходы к ведению беременности. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017; 5: 56–63. DOI: 10.17816/JOWD66556-63 [Atadzhanian A.S. Anemiia u beremennykh: kliniko-patogeneticheskie podkhody k vedeniiu beremennosti. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2017; 5: 56–63. DOI: 10.17816/JOWD66556-63 (in Russian).]
73. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Диагностика и лечение железодефицитной анемии в онкологии. *Онкогинекология*. 2014; 2: 67–76. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22590405> [Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Kashiia Sh.R. Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnoi anemii v onkologii. *Onkoginekologiya*. 2014; 2: 67–76. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22590405> (in Russian).]
74. Костюченко Л.Н., Михайлянец Г.С., Данилов М.Ю. и др. Железодефицитные синдромы в клинической онкологии и их коррекция препаратами нутритивного действия. *Мед. алфавит*. 2019; 13 (388): 20–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-20-25 [Kostiuchenko L.N., Mikhailiants G.S., Danilov M.Yu. et al. Zhelezodefitsitnye sindromy v klinicheskoi onkologii i ikh korrektsiia preparatami nutritivnogo deistviia. *Med. alfavit*. 2019; 13 (388): 20–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-20-25 (in Russian).]
75. Костюченко Л.Н., Михайлянец Г.С., Данилов М.А. и др. Ранняя нутриционная реабилитация герiatricеских больных колоректальным раком, сопровождающимся железодефицитным синдромом на фоне химиотерапии. *Клин. геронтология*. 2020; 1–2: 16–21. DOI: 10.26347/1607-249920201-02016-021 [Kostiuchenko L.N., Mikhailiants G.S., Danilov M.A. et al. Ranniia nutritsionnaia reabilitatsiia geriatriceskikh bol'nykh kolorektal'nym rakom, soprovozhdaushchimsia zhelezodefitsitnym sindromomina fone khimioterapii. *Klin. gerontologiya*. 2020; 1–2: 16–21. DOI: 10.26347/1607-249920201-02016-021 (in Russian).]
76. Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д. Анемии в герiatricеской практике: история и современность. *Вестн. гематологии*. 2018; 3: 37–43. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42736732> [Bogdanov A.N., Shcherbak S.G., Pavlovich D. Anemii v geriatriceskoi praktike: istoriia i sovremennost'. *Vestn. gematologii*. 2018; 3: 37–43. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42736732> (in Russian).]
77. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год. <http://static.government.ru/media/files/8qGPVaoQtZtDIEqNoJWTreZtB8QV6w.pdf> [(in Russian).]
78. Wolf M, Rubin J, Achebe M et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020; 323 (5): 432–43. DOI: 10.1001/jama.2019.22450
79. Gybel-Brask M, Seeberg J, Thomsen LL, Johansson PI. Intravenous iron isomaltoside improves hemoglobin concentration and iron stores in female iron-deficient blood donors: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Transfusion* 2018; 58 (4): 974–81. DOI: 10.1111/trf.14521
80. Sivakumar C, Jubb VM, Lamplugh A, Bhandari S. Safety of Intravenous Iron – Cosmofer and Monofer Therapy in Peritoneal Dialysis and Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients. *Perit Dial Int* 2019; 39 (2): 192–5. DOI: 10.3747/pdi.2018.00125
81. Pollock RF, Biggar P. Indirect methods of comparison of the safety of ferric derisomaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia. *Expert Rev Hematol* 2020; 13 (2): 187–95. DOI: 10.1080/17474086.2020.1709437
82. Pollock RF, Muduma G. A systematic literature review and indirect comparison of iron isomaltoside and ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia after failure or intolerance of oral iron treatment. *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (2): 129–36. DOI: 10.1080/17474086.2019.1575202
83. Auerbach M, Henry D, Derman RJ et al. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. *Am J Hematol* 2019; 94 (9): 1007–14. DOI: 10.1002/ajh.25564
84. Derman R, Roman E, Modiano MR et al. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2017; 92 (3): 286–91. DOI: 10.1002/ajh.24633
85. Bhandari S. A hospital-based cost minimization study of the potential financial impact on the UK health care system of introduction of iron isomaltoside 1000. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 103–13. DOI: 10.2147/TCRM.S17536
86. Pollock RF, Muduma G. A budget impact analysis of parenteral iron treatments for iron deficiency anemia in the UK: reduced resource utilization with iron isomaltoside 1000. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017; 9: 475–83. DOI: 10.2147/CEOR.S139525
87. Куликов А.Ю., Скрипник А.Р. Фармакоэкономический анализ лекарственного препарата монофер (железа III – гидроксид олигоизомальтозат) в лечении железодефицитной анемии. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016; 1: 183–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25782728> [Kulikov A.Yu., Skripnik A.R. Farmakoekonomicheskiy analiz lekarstvennogo preparata monofer (zheleza III – gidroksid oligoizomaltozat) v lechenii zhelezodefitsitnoi anemii. *Farmakoekonomika: teoriia i praktika*. 2016; 1: 183–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25782728> (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Деговцов Евгений Николаевич – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0385-8232

Никоненко Владимир Астафьевич – зав. колопроктологическим отд-нием БУЗОО ОКБ, засл. врач РФ. E-mail: v.nikonenko@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0745-6759

Самойлов Дмитрий Владимирович – врач-колопроктолог, Медицинский амбулаторный центр БУЗОО ОКБ. E-mail: vaddi@mail.ru.

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Evgeny N. Degovtsov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0385-8232

Vladimir A. Nikonenko – head of the coloproctological department, Omsk Regional Hospital. E-mail: v.nikonenko@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0745-6759

Dmitry V. Samoilov – coloproctologist, Omsk Regional Hospital. E-mail: vaddi@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Аутоиммунный гастрит: от симптома к диагнозу. Клинические наблюдения

М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец[✉], С.И. Мозговой, Т.В. Костоглод, А.В. Костоглод

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
[✉]mts-8-90@mail.ru

Аннотация

В статье представлено 4 клинических случая аутоиммунного гастрита. Мы рассмотрели клинические и лабораторно-инструментальные данные с целью определения ключевых показателей, характерных для данного заболевания. Обсуждены ведущие симптомы, принципы диагностики и лечения аутоиммунного гастрита. «Золотым стандартом» диагностики аутоиммунного гастрита остается эзофагогастродуоденоскопия с биопсией по OLGA-system, позволяющая определить не только стадию и степень атрофии слизистой оболочки желудка, но и наличие предраковых изменений, требующих постоянного динамического наблюдения за пациентом. Наиболее важным для постановки диагноза является обнаружение при морфологическом исследовании признаков метапластической и неметапластической атрофии желез преимущественно тела желудка наряду с гиперплазией нейроэндокринных клеток. Подтвердить диагноз также помогает серологическая диагностика для определения аутоантител класса иммуноглобулина G к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, клинические случаи, атрофия слизистой оболочки желудка, гиперплазия нейроэндокринных клеток, антитела к париетальным клеткам.

Для цитирования: Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И. и др. Аутоиммунный гастрит: от симптома к диагнозу. Клинические наблюдения. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 78–84. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200037

Clinical Case

Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. Clinical observations

Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets[✉], Sergey I. Mozgovoy, Tatyana V. Kostoglod, Anna V. Kostoglod

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
[✉]mts-8-90@mail.ru

Abstract

There are 4 clinical cases of autoimmune gastritis in this article. We examined clinical and laboratory-instrumental dates to determine the indicators to this disease. The leading symptoms, the principles of diagnosis and treatment of autoimmune gastritis were discussed. The gold standard for the diagnosis of autoimmune gastritis is esophagogastroduodenoscopy with biopsy according to the OLGA system to focus not only the stage and degree of atrophy of the gastric mucosa, but also the presence of precancerous lesions. During morphological examination the signs of metaplastic and non-metaplastic atrophy of the glands of the gastric body with the neuroendocrine cell hyperplasia are the most important for the diagnosis. Serological diagnosis (autoantibodies IgG to parietal cells and to Castle internal factor) also helps to confirm the diagnosis.

Key words: autoimmune gastritis, clinical cases, atrophy of the gastric mucosa, hyperplasia of neuroendocrine cells, antibodies to parietal cells.

For citation: Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I. et al. Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. Clinical observations. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 78–84. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200037

Введение

Наиболее распространенной причиной хронического воспаления слизистой оболочки (СО) желудка является инфекция *Helicobacter pylori*, важность оценки и лечения которой подчеркнута в российских и зарубежных рекомендациях [1–3]. Однако не менее важным становится распознавание и других причин, в частности аутоиммунного поражения, которое в ряде случаев может сочетаться с бактериальным [4].

Несмотря на малосимптомное течение заболевания, доброкачественность поведения, интерес к аутоиммунному гастриту неоспорим в связи с возможностью развития таких исходов, как железодефицитная или пернициозная анемия [5], а также метапластической атрофии, мониторинг которой важен для канцеропревенции [6].

Мы представляем описание 4 клинических случаев аутоиммунного гастрита, которые наблюдаются на базе кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет».

Случай 1

Пациентка Д. 1973 г.р. с 6-месячным анамнезом диспепсического синдрома (чувство тяжести после приема пищи), отсутствия аппетита, снижения массы тела на 6–7 кг, общей слабости. При комплексном обследовании выявлена гипохромная железодефицитная анемия легкой степени тяжести. По результатам исследования биопсийного материала

из антрального отдела желудка при эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) обнаружены признаки гиперплазии покровно-ямочного эпителия регенераторного типа с явлениями выраженной кишечной метаплазии на фоне умеренного воспаления и умеренной атрофии желез, признаки хеликобактерной колонизации (умеренная степень). Проведен успешный 14-дневный курс эрадикационной терапии 1-й линии, рекомендован прием препаратов железа.

Из анамнеза жизни известно, чтоотягощена наследственность в отношении новообразований желудочно-кишечного тракта: отец умер в 75 лет от рака желудка, у тети – рак толстого кишечника. По данным физикального обследования обращали на себя внимание бледность кожных покровов, наличие белого густого налета на корне языка, болезненность при пальпации в подложечной области.

Учитывая наличие персистирующих жалоб на слабость, лабораторные признаки железодефицитной анемии, отягощенную наследственность пациентки по раку желудка, нами проведена ЭФГДС с забором биоптатов в соответствии с протоколом OLGA-system [7]. По результатам: СО желудка гиперемирована; в антральном отделе множество участков кишечной метаплазии белесоватого цвета, в нижней трети тела желудка на передней стенке участок гиперплазии ярко-красного цвета диаметром 3 мм. Морфологическая картина соответствовала хроническому гастриту с выраженной атрофией желез в антральном отделе и теле желудка, кишечной метаплазией (1-й тип, полная), по OLGA-system: 3-я степень, IV стадия. Признаки очаговой

Рис. 1. Биоптат тела желудка с признаками абсолютной (дефицит желез) и метапластической атрофии с наличием полной кишечной метаплазии (бокаловидные клетки, расположенные между клетками с щеточной каемкой) и псевдопилорической метаплазии (замещение главных и париетальных клеток слизе-продуцирующими). Альциановый синий (pH 2,5) в сочетании с ШИК-реакцией. $\times 130$.

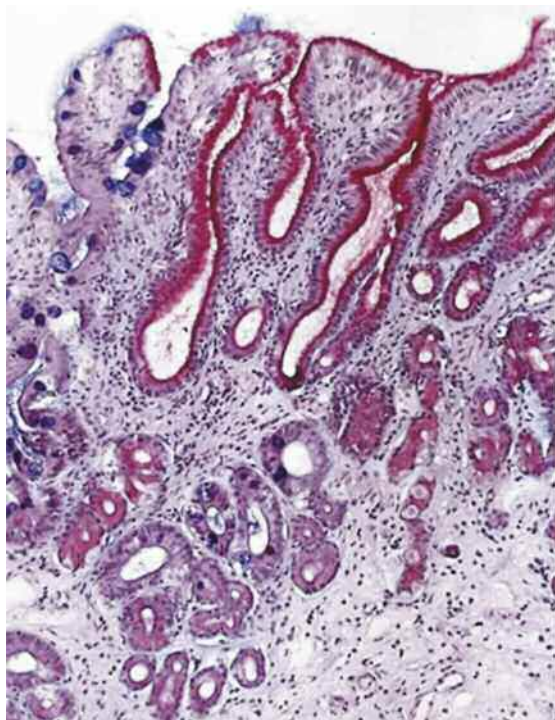
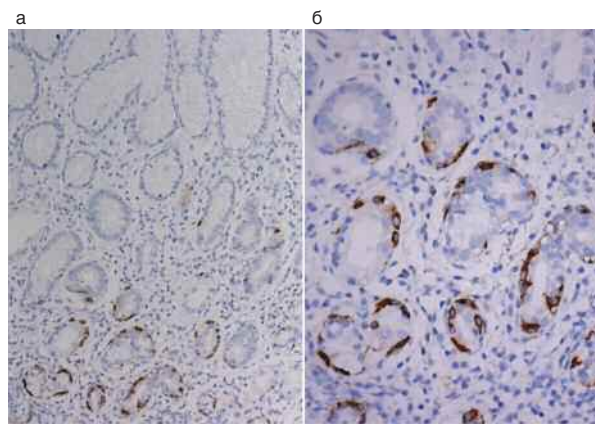


Рис. 2. Биоптат тела желудка. Признаки линейной гиперплазии нейроэндокринных клеток. Детекция ECL-клеток антителами к CgA: а – $\times 100$; б – $\times 400$.



линейной гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка. По результатам лабораторного дообследования нами обнаружены гипергастринемия при нормальном уровне пепсиногена, в высоком титре антитела к париетальным клеткам желудка и увеличение хромогранина А (CgA).

Таким образом, пациентке выставлен окончательный диагноз: хронический атрофический аутоиммунный, *H. pylori*-негативный (эрадикация – октябрь 2019 г.) гастрит, 3-я степень, IV стадия с наличием очаговой линейной гиперплазии нейроэндокринных желез в теле желудка.

Случай 2

Пациентка Б. 1967 г.р. наблюдается с 2016 г. с симптомами желудочной диспепсии (тяжесть, распирающие боли в эпигастриальной области после приема пищи через 30 мин). По результатам проведенной амбулаторно ЭФГДС выявлены изменения в виде катарального дистального эзофагита, недостаточности кардии, гастрита с наличием эрозий в теле и верхней трети желудка, рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), бульбита. По результатам морфологического исследования *H. pylori*-колонизация не выявлена. Лечение в объеме: ингибиторы протонной помпы, препараты висмута трикалия дицитрата в стандартной дозировке 4 нед – привело к полному заживлению эрозий по результатам контрольной ЭФГДС. На повторном приеме в декабре 2017 г. пациентка с заключением ЭФГДС, на котором выявлено: в кардиальном отделе мелкоочаговая гиперплазия СО 2–3 мм, пилорус смыкается; ДПК – в нисходящей ветви по латеральному краю имеется приподнято-плоское образование до 5–6 мм, поверхность гиперемирована. Исследование биопсийного материала, забранного по протоколу OLGA, показало наличие умеренной мононуклеарной воспалительной инфильтрации, признаки атрофии желез умеренной степени в антральном отделе и теле желудка. При этом в антральном отделе отмечали наличие неметапластической атрофии, характеризовавшейся укороче-

нием желудочных (пилорических) желез с признаками фиброза собственной пластинки. В теле желудка количественный дефицит желез сочетался с признаками метапластической атрофии, псевдопилорической метаплазии, а также полной кишечной метаплазии, 1-й тип (рис. 1); *H. pylori*-колонизация при гистобактериоскопии не выявлена. Выявлены признаки линейной гиперплазии нейроэндокринных клеток (рис. 2). В фрагменте ДПК – сохранная гистоархитектоника, умеренная лимфоплазмодитарная инфильтрация собственной пластинки с примесью эозинофильных лейкоцитов. По критериям OLGA-system морфологические признаки хронического гастрита соответствовали 3-й степени, III стадии.

При осмотре пациентка избыточного питания (индекс массы тела – ИМТ 25,4 кг/м²), при глубокой пальпации – болезненность в эпигастрии, проекции антрального отдела желудка. Из анамнеза жизни известно о наличии сопутствующих заболеваний – аутоиммунного тиреоидита, эутиреоза.

Учитывая имеющиеся данные эндоскопического и морфологического исследований, анамнез наличия аутоиммунного тиреоидита, у пациентки проведено дополнительное обследование: выявлены антитела к внутреннему фактору Кастла и париетальным клеткам желудка, гипергастринемия.

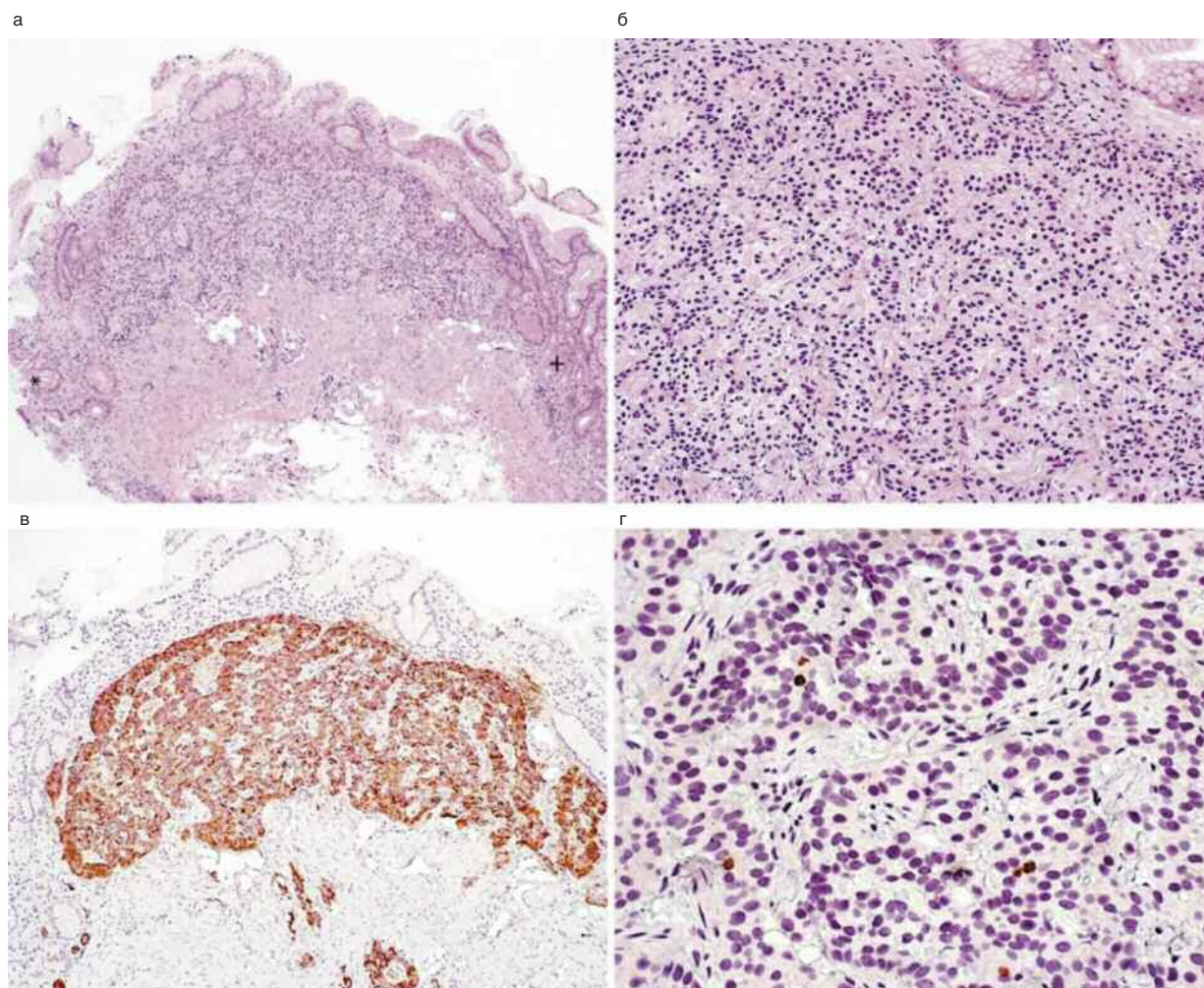
Пациентке выставлен окончательный диагноз: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма, несложненное течение. Недостаточность кардии. Хронический атрофический *H. pylori*-негативный, аутоиммунный гастрит, 3-я степень, III стадия с признаками линейной гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка. Дуоденит. Язвенная болезнь ДПК в анамнезе.

Случай 3

Пациентка Х. 1948 г.р. с сохраняющимся болевым синдромом в эпигастрии направлена терапевтом после лечения ингибитором протонной помпы в стандартной дозировке, эрадикационной терапии 1-й линии по поводу хронических эрозий антрального отдела желудка. По ЭФГДС – в верхней трети тела, по большой кривизне, полиповидное образование округлой формы, на широком основании до 3 мм с гладкой поверхностью. По данным биопсийного исследования – морфологические признаки опухоли неясного гистогенеза, вероятно, нейроэндокринной опухоли – НЭО (карциноид).

Из анамнеза жизни известно, что пациентка перенесла экстирпацию матки по поводу миомы больших размеров, более 15 лет страдает артериальной гипертензией, по поводу которой ежедневно получает моксонидин 0,2 мг, торасемид 5 мг ежедневно, эпизодами пароксизмальной желудочковой экстрасистолии, принимает ежедневно бисопролол 5 мг. С 2014 г. выставлен диагноз «системная красная волчанка

Рис. 3. Биоптат тела желудка из полиповидного образования диаметром 3 мм на широком основании: а – общий вид полиповидного образования с наличием опухолевых комплексов в собственной пластинке СО с вытеснением желез, гнезда нейроэндокринных клеток в мышечной пластинке СО с признаками гиперплазии. Признаки атрофии желез с пилорической (+) и кишечной (*) метаплазией эпителия. $\times 60$; б – трабекулярный тип строения (паттерн) НЭО, монотипные клетки с эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенными ядрами, отсутствие фигур митоза. $\times 200$; в – выраженная иммуногистохимическая реакция опухолевых клеток с антителами к CgA. $\times 100$; г – экспрессия маркера пролиферации Ki-67 выявлена в единичных клетках, значение индекса менее 3%. $\times 400$; а, б – окраска гематоксилином и эозином; в, г – иммуногистохимическая реакция с антителами к CgA (клон 5H7, RTU, Leica Biosystems, Германия) и Ki-67 (клон MM1, RTU, Leica Biosystems, Германия) система детекции UnoVuePlus (Diagnostic BioSystems, США).



(СКВ) с системными проявлениями», по поводу чего пациентка принимает гидроксихлорохин (Плаквенил) 400 мг ежедневно.

При осмотре обращают на себя внимание абдоминальное ожирение (ИМТ 33,59 кг/м²), бледность кожных покровов с наличием высыпаний по типу множественных рубиновых пятен, петехий, экхимозов преимущественно на руках, животе, обложенность корня языка желто-белым налетом, вальгусная деформация коленных суставов с их умеренным ограничением объема активных и пассивных движений, болезненность в эпигастрии, в проекции антрального отдела желудка.

После проведения общеклинического обследования выявлена анемия нормохромная, нормоцитарная, легкой степени тяжести, увеличение СОЭ до 44 мм/ч; положительный анализ на сифилис (микрореакция); по результатам биохимического анализа крови – гипербилирубинемия до 35,1 ммоль/л с преобладанием прямой фракции (положительная гомозигота к болезни Жильбера по результатам полимеразной цепной реакции), снижение уровня сывороточного железа. Проведено исследование на наличие антител класса иммуноглобулина (Ig)G к париетальным клеткам, получен положительный результат, гипергастринемия, гипопепсиногенемия, а также увеличение CgA при нормальном уровне нейрон-специфичной энтолазы.

Выполнена повторная ЭФГДС аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI, на которой выявлено: в теле желудка, начиная с уровня 42 см от резцов, до нижней трети включительно видны очаги приподнятой СО с округлыми крупными ямками, расширенными сосудами, что может соответствовать субэпителиальным образованиям тела желудка. Результат гистологического исследования: морфологическая картина соответствует выскодифференцированной НЭО (G1), 1-й тип, ассоциированной с хроническим аутоиммунным гастритом (рис. 3). Морфологический диагноз в соответствии с ICD-O 8240/3 – НЭО G1.

С учетом выявленной НЭО и необходимости уточнения степени инвазии и отдаленных метастазов проведена рентгеноскопия пищевода и желудка, по результатам которой достоверных рентгенологических признаков онкопатологии не обнаружено. Также выполнена позитронная эмиссионная томография всего тела с радиофармпрепаратом ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, проведенная на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова». Заключение гласило, что ПЭТ/КТ-признаков ⁶⁸Ga-DOTA-NOC-позитивной опухоли не выявлено, что, вероятно, могло быть ввиду малых ее размеров.

Пациентке после комплексного обследования выставлен диагноз: НЭО желудка 1-го типа. St: I стадия; T1 N0 M0. Клиническая группа II. Хронический гастрит, аутоиммун-

Клинико-лабораторные данные пациентов с аутоиммунным гастритом				
Признак	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4
Пол	женский	женский	женский	женский
Возраст установления диагноза, лет	46	50	71	49
Гемоглобин, г/л	110	125	118	91
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5,16	4,3	3,28	4,12
Сывороточное железо, мкмоль/л	5,7	15,1	5,8	7,35
Антитела к париетальным клеткам IgG, Ут/л	1:640	1:85	1:80	>100
Антитела к фактору Кастла IgG, Ед/мл	4,2	40,1	3,3	2,3
Уровень гастрина, пг/мл	511	135	156	1080
Уровень пепсиногена I, нг/мл	2,9	10,2	8,6	9,5
Уровень пепсиноген I/пепсиноген II	0,2	1,3	0,5	0,8
СgA, мкг/л	184,4	54,2	163,5	138,5
Наличие <i>H. pylori</i> (морфологически)	Нет (проведена эрадикация)	Нет	Нет (проведена эрадикация)	Нет (проведена эрадикация)
Морфологическое подтверждение атрофии антрума	+	+	-	+
Морфологическое подтверждение атрофии тела	+	+	+	++
Гиперплазия нейроэндокринных клеток	+	+	+	+
НЭО 1-го типа	-	-	+	-
Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний	-	Аутоиммунный тиреоидит	СКВ	Аутоиммунный тиреоидит

ный, *H. pylori*-негативный (эрадикационная терапия в 2018 г.), 2-я степень, II стадия.

Случай 4

Пациентка С. 1970 г.р. с 2017 г. страдает хронической железодефицитной анемией. Результат ЭФГДС: признаки недостаточности кардии, поверхностный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс. Гистологическое исследование: морфологические признаки гиперплазии покровно-ямочного эпителия с явлениями выраженной кишечной метаплазии и очаговой слабой дисплазии на фоне умеренного воспаления и слабой атрофии желез антрального отдела, наличие хеликобактерной колонизации (умеренная степень). Пациентке проведена успешная эрадикационная терапия 1-й линии без клинических улучшений.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность отягощена по сахарному диабету 2-го типа, ишемической болезнью сердца. Из сопутствующих заболеваний имеется артериальная гипертензия, по поводу которой ежедневно получает торасемид 5 мг, эналаприл 5 мг; аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, эутиреоз.

По данным физического обследования – бледность кожных покровов, ожирение 1-й степени (ИМТ 32,7 кг/м²), при глубокой пальпации болезненность в эпигастрии, опущение поперечно-ободочной кишки, пальпируется дополнительная петля сигмы.

По результатам повторной ЭФГДС с забором биоптатов, согласно протоколу OLGA-system, выявлены признаки поверхностного гастрита, бульбита, очаговой гиперплазии СО ДПК. Морфологическая картина соответствовала хроническому гастриту с доминирующим поражением тела желудка, умеренная степень воспаления, атрофии желез в антральном отделе и теле желудка, выраженная степень, пилорической и кишечной (1-й тип, полная) метаплазии (3-я степень, IV стадия). Признаки линейной и микронодулярной гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка. *H. pylori*-колонизация не выявлена. Морфологическая картина фолликулярного образования ДПК более всего соответствует гиперплазии бруннеровых желез.

При проведении серологического исследования обнаружены антитела типа IgG к париетальным клеткам желудка,

увеличение СgA при нормальном уровне онкомаркеров Ca 19-9, Ca 72-4, ракового эмбрионального антигена, гипергастринемия.

Пациентке выставлен диагноз: хронический атрофический аутоиммунный *H. pylori*-негативный (эрадикация 2017 г.) гастрит, 3-я степень, IV стадия с признаками линейной и микронодулярной гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка. Бруннерома.

Обсуждение

Аутоиммунный атрофический гастрит (АИГ) – аутоиммунное заболевание, которое характеризуется выработкой антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору с последующей атрофией СО тела и дна желудка [5]. Распространенность АИГ в популяции составляет от 1 до 5%, по некоторым данным – до 15% [8, 9] и выше среди пожилых женщин, особенно старше 60 лет [8].

Прогрессирующая атрофия СО желудка с постепенным угасанием активной желудочной секреции и выработки фактора Кастла, необходимого для усвоения витамина В₁₂, обуславливает появление клинической картины АИГ в виде гастроэнтерологического, гематологического и неврологического синдромов. Гастроэнтерологический синдром характеризуется симптомами желудочной диспепсии: тяжесть в эпигастриальной области, возникающая во время или вскоре после еды, снижение аппетита, отрыжка (пустая, горького вкуса, с неприятным запахом), редко – тошнота и рвота, приносящая облегчение [10]. Данные симптомы, вероятно, связаны с задержкой опорожнения желудка вследствие гипохлоргидрии [11].

Гипохромная железодефицитная анемия со всеми ее клиническими проявлениями в виде слабости, головокружения, сидеропенических симптомов может предшествовать развитию мегалобластной анемии у больных с АИГ и может быть вызвана ахлоргидрией, так как соляная кислота важна для абсорбции негемового железа [12]. Важным следствием дефицита витамина В₁₂ является невропатия; неврологические особенности дефицита витамина В₁₂ обусловлены патологией периферических и зрительных нервов, задних и боковых отделов спинного мозга (подострая комбинированная дегенерация), а также головного мозга [13].

В приведенных клинических случаях, чьи клиничко-лабораторные данные представлены в таблице, все пациенты женского пола, средний возраст которых составил 54 года (минимальный 46 лет и максимальный 71 год). Пациентки обратились с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта по типу желудочной диспепсии, при этом наиболее частой жалобой со стороны желудочно-кишечного тракта было чувство тяжести (75% случаев), возникающее после приема пищи. У одной пациентки наблюдались снижение массы тела и отсутствие аппетита. В 3 из 4 случаев диагностирована железодефицитная анемия (среднее значение гемоглобина 111 г/л), которая сопровождалась жалобами на общую слабость. При этом отсутствовали неврологические симптомы, характерные для пернициозной анемии, что связано с отсутствием критичной потери витамина В₁₂.

По данным общего осмотра у всех пациенток наблюдалась бледность кожных покровов, среднее значение ИМТ составило 27,79 кг/м². У 2 пациенток выявлено ожирение 1-й степени. При осмотре полости рта в 3 случаях отмечено наличие бело-желтого налета на корне языка. При глубокой пальпации живота у всех пациентов выявлялась болезненность в эпигастрии.

Известно о взаимосвязи АИГ с другими заболеваниями аутоиммунного характера [14]. Наиболее распространенная ассоциация с аутоиммунным тиреоидитом («тиреоидитический аутоиммунитет»): более 50% пациентов, страдающих аутоиммунным гастритом, имеют циркулирующие антитела к пероксидазе антитела [8]. Также АИГ ассоциирован с сахарным диабетом 1-го типа [15], болезнью Аддисона [16], витилиго, алопецией, целиакией, миастенией и аутоиммунным гепатитом [17, 18].

В данной когорте пациентов 3 имели сопутствующее аутоиммунное заболевание: в 2 случаях диагностирован аутоиммунный тиреоидит, в одном – СКВ. В отношении СКВ данных по распространенности ассоциации с АИГ нет, но имеются отдельные клинические случаи, чаще у пациенток женского пола среднего и пожилого возраста [19, 20].

Несмотря на то что этиология болезни неизвестна, ее развитие, по-видимому, следует рассматривать через последовательность, которая начинается с инфильтрации париетальных клеток СО лимфоцитами и плазматическими клетками. В последующем разрушение и потеря париетальных клеток приводят к гипохлоридрии. В связи с нарушением отрицательной обратной связи между париетальными и G-клетками происходит избыточная продукция гастрина последними, что, в свою очередь, ведет к пролиферации энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток [5].

Отсутствие патогномичных клинических симптомов аутоиммунного гастрита обуславливает необходимость использования эндоскопических и гистологических методов исследования. «Золотым стандартом» диагностики АИГ является гастроскопия с отдельно взятыми биоптатами из антрального отдела и тела желудка. Эндоскопически СО при АИГ может не отличаться от здоровой. По мере прогрессирования атрофии складки СО уплощаются, просвечивают сосуды подслизистого слоя, могут присутствовать псевдополипы или полипы (гиперпластические или аденоматозные) [21].

При исследовании биопсийного материала на ранних стадиях в СО тела обнаруживается неравномерная инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами, в последствии вовлекающая всю толщину собственной пластинки СО. Может наблюдаться частичное разрушение желез. При прогрессировании заболевания происходит выраженная атрофия желез, отчетливо проявляются кишечная и псевдопилорическая метаплазия, энтерохромаффинная (ECL) гиперплазия клеток [22].

Данная картина встречалась в биопсийных материалах всех пациентов. Гистологическое исследование показало наличие атрофии антрума у 3 из 4 пациентов и атрофии тела желудка у всех обследованных.

Обращает на себя внимание, что при аутоиммунном гастрите описанные изменения должны наблюдаться максимально в теле желудка в сравнении с антральным отделом. Однако в случаях одновременной инфекции *H. pylori* СО антрального отдела может иметь классический спектр поражений, связанных с *H. pylori*. В таких случаях диагноз АИГ может быть поставлен только на основании его специфического серологического профиля: увеличение в сыворотке антител типа IgG к париетальным клеткам, антител типа IgG к ферменту Н⁺/К⁺-АТФазе (аденозинтрифосфатаза протонной помпы) в париетальной клетке, антител типа IgG к внутреннему фактору Кастла, гипопепсиногенемия I, гипергастринемия в исходе функциональной гиперплазии антральных G-клеток. Необходимо учитывать, что уровень антител к париетальным клеткам обладает высокой специфичностью, но не коррелирует с тяжестью заболевания, что объясняется прогрессирующей атрофией желез желудка [23]. Антитела к внутреннему фактору в исследованиях продемонстрировали низкую чувствительность [24], однако отмечался их рост при прогрессировании заболевания [25]. Уровни гастрин и пепсиногена не являются специфическими для диагностики аутоиммунного гастрита, но предсказывают уровень атрофии.

Повышение антител IgG к париетальным клеткам выявлено у всех обследуемых, у одного из них обнаружено повышение антител к внутреннему фактору. Гипергастринемия и гипопепсиногенемия обнаружены у всех пациентов.

В анамнезе у 3 пациентов имелись данные о наличии *H. pylori*-инфекции и успешной ее эрадикации, однако роль этой инфекции в развитии АИГ спорна. Участие *H. pylori* в развитии атрофии СО объясняется феноменом антигенной мимикрии [26, 27]. Следует также признать, что хроническое воспаление СО желудка, ассоциированное с *H. pylori*, не исчезает вместе с элиминацией возбудителя. Инфильтрация СО нейтрофильными лейкоцитами приводит к прямому и опосредованному через цитокины повреждению эпителия СО и служит фактором риска образования язв и эрозий [28]. Данная инфильтрация исчезает только спустя 1 мес после успешной эрадикации. В некоторых ситуациях воспалительные изменения СО желудка могут сохраняться до года (28,2%) [29, 30].

АИГ ассоциирован с развитием карциноидов или аденокарцином желудка у 10% пациентов [31]. В приведенных нами клинических случаях у всех была обнаружена гиперплазия нейроэндокринных клеток, при этом в одном случае она сформировалась в НЭО [32].

НЭО 1-го типа составляют 75–80% всех НЭО желудка (ж-НЭО), ассоциированы с аутоиммунным гастритом [33], встречаются в основном у женщин и редко сопровождаются симптомами [34]. Они часто представляют собой полипы в дне желудка, но также могут быть в виде интрамукозальных карциноидов, обнаруживаемых при биопсии (микрокарциноиды – 22,2%). Поражение чаще всего имеет множественный характер примерно в 65% случаев со средним диаметром 5 мм [35].

Прогноз ж-НЭО напрямую зависит от типа опухоли. У карциноидов 1-го типа количество митотических клеток и индекс Ki-67 обычно низкие, что соответствует классу G1. Энтерохромаффинные клетки опухоли иммунореактивны для низкомолекулярных кератинов, СgA, синаптофизина и серотонина. Это позволяет использовать как диагностику определение уровня этих веществ [36, 37].

В качестве лабораторного маркера НЭО любой локализации необходимо исследование уровня СgA [38]. Данное лабораторное исследование проведено всем пациентам, результаты которого констатировали повышение уровня СgA (среднее значение 162,13 мкг/л) во всех случаях, что коррелировало с наличием гиперплазии энтерохромаффинных клеток по данным биопсии.

Стандарты ведения пациентов с данным заболеванием отсутствуют. Учитывая изменения СО желудка при ауто-

иммунном гастрите (атрофия, кишечная метаплазия), ответственными согласительными документами рекомендовано динамическое эндоскопическое наблюдение, но, к сожалению, без указаний на кратность. Более подробную информацию можно найти в рекомендациях по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach – MAPS) [39]. При высокой степени дисплазии и отсутствии эндоскопических повреждений требуется немедленно повторить эндоскопию с обширными биопсиями и внимательным наблюдением от 6 мес до 1 года.

Этиопатогенетическая терапия аутоиммунного гастрита не разработана. Требуется коррекция анемического синдрома с применением препаратов железа, фолиевой кислоты и кобаламина. Выявление и последующее лечение инфекции *H. pylori* является очень важной терапевтической стратегией в связи с сопутствующими рисками, связанными с коинфекцией *H. pylori* [40, 41]. Эрадикационная терапия у этой категории пациентов ассоциируется с уменьшением активности и выраженности гастрита и в 80% случаев обеспечивает отсутствие прогрессирования атрофии СО желудка при наблюдении на протяжении 2 лет [3, 40]. Также следует учитывать, что диагностика инфекции и последующая ее элиминация входят в стандарт ведения пациентов с ж-НЭО [36, 37].

В начальной и прогрессирующей стадии болезни с сохраненной секреторной функцией желудка при серьезном нарушении иммунных процессов назначаются глюкокортикоидные гормоны (короткими курсами, средними дозами, не превышающими 30 мг преднизолона в сутки, при условии выполнения иммунных тестов). Отсутствие эффекта делает проведение повторного курса такой терапии нецелесообразным.

Кроме того, схема терапии АИГ должна включать лечение диспептического синдрома с применением в дебюте заболевания антисекреторных препаратов и прокинетики. Однако данные о применении ингибиторов протонной помпы в отношении влияния на атрофию СО желудка спорны и неоднозначны [42, 43]. В этом вопросе, вероятно, необходимо индивидуально подходить к вопросу о взаимосвязи причин повреждения СО желудка и возникновения атрофии с учетом прогрессирования заболевания и прогноза.

Целесообразно рассматривать в качестве терапии и цитопротекторы, улучшающие трофику и регенерацию СО желудка и обладающие в том числе с позиций канцеропревенции. К таким препаратам можно отнести висмута трикалия дицитрат, ребамипид [44].

При обнаружении у больных с АИГ признаков ж-НЭО 1-го типа предложены различные подходы: наблюдение, полипэктомия и антректомия, что преимущественно зависит от размера опухоли и риска метастазирования. Установлено, что общий метастатический риск при ж-НЭО 1-го типа низок и непосредственно коррелирует с размером опухоли, поэтому резекция целесообразна при размерах более 10 мм. Для пациентов с НЭО 1-го типа и прогнозируемой II стадии должна быть предложена частичная гастрэктомия [36–38].

Вывод

Таким образом, наличие жалоб на тяжесть в эпигастрии, боли давящего характера, возникающие после приема пищи, железодефицитной анемии, сопутствующих аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунного тиреоидита, позволяет заподозрить аутоиммунный гастрит.

Поскольку патогномичных симптомов для данного заболевания нет, ключевыми методами исследования для распознавания аутоиммунного гастрита являются ЭФГДС с биопсией по OLGA-system и лабораторное исследование на обнаружение антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла. Выявление при морфологическом исследовании признаков метапластической и неметапласти-

ческой атрофии желез преимущественно тела желудка наряду с гиперплазией нейроэндокринных клеток является достаточными для постановки диагноза. Гипергастринемия и прогрессирующая атрофия СО желудка служат фоном для образования НЭО 1-го типа у пациентов с аутоиммунным генезом хронического воспаления, что обуславливает необходимость динамического эндоскопического контроля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Malfetheriner P, Mégraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353–67.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018; 28 (1): 55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2018; 28 (1): 55–70 (in Russian).]
- Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога. *Фарматека.* 2019; 26 (2): 121–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.2.121-129 [Mozgovoi S.I., Kostenko M.B., Krolevets T.S., Livzan M.A. Autoimmunnyi gastrit v fokuse klinitsista i morfologa. *Pharmateka.* 2019; 26 (2): 121–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.2.121-129 (in Russian).]
- Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed* 2018; 89 (8): 100–3. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919
- Gupta S, Li D, El Serag HB et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology* 2020; 158 (3): 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.003
- Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40 (8): 650–8.
- Massironi S, Cavalcoti F, Rossi RE et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 755–61.
- Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Int Med* 1996; 156: 1097–100.
- Топчий Т.Б., Минушкин О.Н. Аутоиммунный хронический гастрит – нозологическая форма или синдром? *Мед. совет.* 2015; 13: 38–42. [Topchii T.B., Minushkin O.N. Autoimmunnyi khronicheskii gastrit – nozologicheskaja forma ili sindrom? *Med. sovet.* 2015; 13: 38–42 (in Russian).]
- Waldron B, Cullen PT, Kumar R et al. Evidence for hypomotility in non-ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study. *Gut* 1991; 32: 246–51.
- Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и др. Хронический гастрит: диагностика и лечение. *Фарматека.* 2009; 8: 50–4. [Iakovenko E.P., Ivanov A.N., Illarionova Ju.V. i dr. Khronicheskii gastrit: diagnostika i lechenie. *Pharmateka.* 2009; 8: 50–4 (in Russian).]
- Elamrani AH, Elmehdwi N, Younis EZ. Pernicious Anemia Presented with Isolated Nominal Dysphasia in Type III Polyglandular Failure Female Patient. *Cureus* 2018; 10 (9): 3306. DOI: 10.7759/cureus.3306
- Carabotti M, Lahner E, Esposito G et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine* 2017; 96 (1): 5784. DOI: 10.1097/MD.0000000000005784
- Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (7): 644–8.
- Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated Autoimmunity in Addison's Disease. *J Autoimmun* 1995; 8 (1): 121–30.
- Amerio P, Tracanna M, De Remigis P et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 746–9.
- Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Кролевец Т.С. Многоликая проблема непереносимости глютена. *Клин. медицина.* 2018; 96 (2): 123–8. [Livzan M.A., Osipenko M.F., Zaiakina N.V., Krolevets T.S. Mnogolikaia problema neperenosimosti glutena. *Klin. meditsina.* 2018; 96 (2): 123–8 (in Russian).]
- Oshima T, Okugawa T, Hori K et al. Successful endoscopic submucosal dissection of gastric carcinoma in a patient with autoimmune gastritis and systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2012; 51 (10): 1211–3. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7077
- Döcker D, Marx U, Braun B. Gastric neuroendocrine tumors in a woman with systemic lupus erythematosus. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (36): 1723–6. DOI: 10.1055/s-0030-1263306

21. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166 (13–14): 424–30. DOI: 10.1007/s10354-016-0515-5
22. Coati I, Fassan M, Farinati F et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (42): 12179–89.
23. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 10 (2): 80–3.
24. Lahner E, L Norman G, Severi C et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (8): 2071–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.231
25. Antico A, Tampoia M Villalta D et al. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 520970. DOI: 10.1155/2012/520970
26. Bergman MP, Faller G, D'Elios MM et al. Gastric autoimmunity. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington DC: ASM Press, 200: chapter 36.
27. D'Elios MM, J Appelmek B, Amedei A et al. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 10 (7): 6316–23.
28. Кононов А.В., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И. и др. Иммунофенотип клеток воспалительного инфильтрата как физиологическое проявление полиморфизма генов цитокинов при хроническом гастрите. *Уральский мед. журн.* 2019; 10 (178): 81–5. [Kononov A.V., Pomorgailo E.G., Mozgovoi S.I. et al. Immunofenotip kletok vospalitel'nogo infiltrata kak fiziologicheskoe proiavlenie polimorfizma genov tsitokinov pri khronicheskom gastrite. *Ural'skii med. zhurn.* 2019; 10 (178): 81–5 (in Russian).]
29. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, в постэрадикационном периоде. *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология.* 2007; 5: 116–23. [Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoi S.I. Techenie khronicheskogo gastrita, assotsirovannogo s *Helicobacter pylori*, v posteradikatsionnom periode. *Ekspieriment. i klin. gastroenterologiya.* 2007; 5: 116–23 (in Russian).]
30. Ливзан М.А. Подводные камни антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 141–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000386 [Livzan M.A. Underwater rocks of anti-helicobacter therapy. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 141–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000386 (in Russian).]
31. Chaunzwa TL, O'Shea J, Boggs NA. Hemolytic Anemia and Gastric Carcinoid in a Russian Seafarer: Highlighting the Role of Diagnostic Technologies in Modern Clinical Practice. *Yale J Biol Med* 2018; 91 (3): 243–6.
32. Мозговой С.И., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Шиманская А.Г. Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019; 29 (6): 49–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59 [Mozgovoi S.I., Livzan M.A., Krolevets T.S., Shimanskaia A.G. Neuroendokrinnaia opukhol' kak diagnosticheskii i prognosticheskii kriterii autoimmunnoogo gastrita. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019; 29 (6): 49–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59 (in Russian).]
33. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1361–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x
34. Borch K, Ahren B, Ahlman H et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242 (1): 64–73.
35. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95 (3): 207–13. DOI: 10.1159/000329043
36. Delle Fave G, Kwakkeboom DJ, Van Cutsem E et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastrointestinal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74–87. DOI: 10.1159/000335595
37. Delle Fave G, Sundin A, Taal B et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103 (2): 119–24. DOI: 10.1159/000443168
38. Боян В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашакмадзе Л.А. и др. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. *Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России.* М., 2014. [Bohyan V.Yu., Beltsevich D.G., Vashakmadze L.A. et al. Clinical recommendations for the treatment of neuroendocrine tumors. All-Russian Union of Public Associations. Association of Oncologists of Russia. Moscow, 2014 (in Russian).]
39. Цуканов В.В., Амелъчугова О.С., Васютин А.В. и др. Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013; 3: 4–8. [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Vasiutin A.V. et al. Taktika vedeniia patientsov s predrakovymi izmeneniami v zheludke. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2013; 3: 4–8 (in Russian).]
40. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 19–27.
41. Бикбава Г.П., Ахмедов В.А., Мухамеджанов Б.М. Методы повышения эффективности эрадикационной терапии. *Рус. мед. журн.* 2019; 27 (7): 6–10. [Bikbavova G.P., Akhmedov V.A., Mukhamedzhanov B.M. Metody povysheniia effektivnosti eradikatsionnoi terapii. *Rus. med. zhurn.* 2019; 27 (7): 6–10 (in Russian).]
42. Li Z, Wu C, Li L et al. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23 (4): 222–8.
43. Осипенко М.Ф., Скалинская М., Ливзан М.А. Вопросы безопасности ингибиторов протонной помпы. *Лечащий врач.* 2016; 8: 28. [Osipenko M.F., Skalinskaja M., Livzan M.A. Voprosy bezopasnosti ingibitorov protonnoi pompy. *Lechashchii vrach.* 2016; 8: 28 (in Russian).]
44. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (4): 101–7. DOI: 10.17116/terarkh2017894101-109. [Maev I.V., Kazulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Therapeutic Archive.* 2017; 89 (4): 101–7 (in Russian).]. DOI: 10.17116/terarkh2017894101-109

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Кролевец Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230

Мозговой Сергей Игоревич – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-7200-7082

Костоглод Татьяна Васильевна – студентка лечебного фак-та, 4-й курс, ФГБОУ ВО ОмГМУ

Костоглод Анна Васильевна – студентка лечебного фак-та, 4-й курс, ФГБОУ ВО ОмГМУ

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Tatyana S. Krolevets – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230

Sergey I. Mozgovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7200-7082

Tatyana V. Kostoglod – Student, Omsk State Medical University

Anna V. Kostoglod – Student, Omsk State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита)

М.А. Ливзан[✉], Г.Р. Бикбавова, М.Ю. Лозинская

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉mlivzan@yandex.ru

Аннотация

Отягощенный семейный анамнез – важный фактор риска воспалительных заболеваний кишечника, который отмечается лишь у 8–12% больных, причем при болезни Крона чаще, чем при язвенном колите (ЯК). В статье мы представляем пример наследственного характера течения ЯК и особенности анамнеза, диагностики и клинической картины в семье (мать, дочь и внук). Клиническое наблюдение демонстрирует наличие как схожих, так и отличительных признаков у больных с семейной формой заболевания. Возраст, в котором манифестировал ЯК у наблюдавшихся пациентов, составил 38, 30 лет и 8 мес. У матери – дебют заболевания с внекишечных проявлений в виде артропатии, узловатой эритемы и эписклерита и железодефицитной анемии. У дочери – манифестация ЯК с приема антибактериальных препаратов и самопроизвольного выкидыша, в дальнейшем у нее отмечалось повторное невынашивание беременности. У младшего пациента особенностями клинической картины являются ранний дебют заболевания и его тяжелое течение. С каждым поколением в этой семье течение ЯК становилось более тяжелым и потребовало включения в терапию глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов у ребенка для достижения ремиссии. Принимая во внимание полигенетическую патофизиологию ЯК, в настоящее время не представляется возможным проводить генетическое картирование каждому пациенту. В перспективе создание генетической панели поможет разрабатывать и внедрять персонализированные стратегии ведения, своевременно профилактировать, диагностировать и лечить воспалительные заболевания кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, семейная форма, наследственная предрасположенность, манифестация заболевания.

Для цитирования: Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Лозинская М.Ю. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита). Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 85–89. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200310

Clinical Case

Ulcerative colitis: description, genetics, manifestation (familial case of ulcerative colitis)

Maria A. Livzan[✉], Galiya R. Bicbavova, Maria U. Lozinskaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉mlivzan@yandex.ru

Abstract

A burdened familial history is an important risk factor for inflammatory bowel disease. This factor occurs in 8–12% of patients and more often with Crohn's disease, than with ulcerative colitis. In this article, we present an example of the hereditary nature of the ulcerative colitis course and the features of the history, diagnosis and clinical picture in the family (mother, daughter and grandson). Clinical observation demonstrates the presence of both similar and distinctive features in patients with the familial form of the disease. The ulcerative colitis manifested in the observed patients at 38, 30 years and at 8 months. The mother had the onset of the disease with extraintestinal manifestations in the form of arthropathy, erythema nodosum, episcleritis and iron deficiency anemia. The manifestation of ulcerative colitis in daughter started with the use of antibacterial drugs and resulted in spontaneous miscarriage. Later she had repeated miscarriage. In the younger patient, the features of the clinical picture represent the early onset of the disease and its severe course. With each generation in this family, the course of ulcerative colitis became more severe and required the inclusion of glucocorticosteroids and immunosuppressants in the child's therapy to achieve remission. Considering the polygenetic pathophysiology of ulcerative colitis, currently, it is not possible to carry out genetic mapping in every patient. In the long term, the creation of a gene panel will help to develop and implement personalized management strategies, timely preventing, diagnosing and treating inflammatory bowel disease.

Key words: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, familial form, hereditary predisposition, disease manifestation.

For citation: Livzan M.A., Bicbavova G.R., Lozinskaya M.U. Ulcerative colitis: description, genetics, manifestation (familial case of ulcerative colitis). Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 85–89. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200310

Введение

Язвенный колит (ЯК) – это более распространенная форма воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), чем болезнь Крона (БК). Эпидемиологические данные о распространенности и заболеваемости ВЗК варьируют в зависимости от географических параметров исследований. Так, например, распространенность ЯК в Европе составляет 505 на 100 тыс. населения, БК – 322 на 100 тыс. населения [1]. В США в настоящее время около 1,6 млн человек страдают от БК или ЯК и ежегодно диагностируется до 70 тыс. новых случаев ВЗК. За последние 30 лет распространенность ВЗК увеличилась и в развивающихся странах, включая Африку, Азию и Южную Америку [2, 3].

ВЗК имеют многофакторный генез и включают генетическую предрасположенность, а также воздействие факторов окружающей среды. В основе патогенеза лежат дефекты эпителиального барьера, нарушение регуляции иммунных реакций, микробный дисбиоз [4]. Повышенный риск наследования ВЗК впервые установлен полвека назад [5], а более поздние исследования демонстрируют, что отягощенный семейный анамнез – один из факторов риска ВЗК, который

Есть одинаковые болезни, нет одинаковых больных.

С.П. Боткин

отмечается у 8–12% больных, причем при БК чаще, чем при ЯК [6]. При ЯК идентификация ряда локусов демонстрирует возникновение заболевания в 19% случаев [7]. Таким образом, многие пациенты не имеют генетической предрасположенности к ЯК, если оценивать их по полигенной шкале риска, учитывающей все локусы восприимчивости. И в совокупности генетические факторы дают небольшое, но определенное повышение восприимчивости к ЯК [8]. Частота конкордантности среди монозиготных близнецов при ЯК составляет всего 6,3% по сравнению с почти 60% при БК. В исследовании, проведенном в 2012 г. [9], использован метод полногеномного поиска ассоциаций и выявлено 160 локусов, ассоциированных с ВЗК, из них 47 локусов ассоциированы исключительно с ЯК, 71 локус – с БК, а 28 локусов были общими для двух форм ВЗК. Последние исследования с использованием современных методов

генетического тестирования, а именно полногеномного поиска ассоциаций, полного геномного секвенирования и генетического картирования, выявили 260 локусов восприимчивости, ассоциированных с ВЗК [10–13]. Большинство из них оказались общими для ЯК и БК [14]. В 2014 г. группой ученых из нескольких университетов США опубликован метаанализ, объединивший 71 исследование (n=86 824: распространенность наследственной предрасположенности по данным анамнеза оказалась выше в группе больных ЯК, чем БК – 9% и 2% соответственно). При этом больные с ВЗК младше 18 лет чаще имелиотягощенный семейный анамнез, чем в группе пациентов старшего возраста. В семьях, в которых несколько поколений страдают ВЗК, дебют заболевания у детей отмечался в более молодом возрасте по сравнению с родителями. Различий в локализации, тяжести течения, развитии осложнений и необходимости хирургических вмешательств не отмечали, однако предыдущие исследования демонстрировали обратную картину [15].

Известно, что гены кодируют как врожденные, так и адаптивные иммунные пути, иммунный ответ, микробиоту кишечника и эпителиальный кишечный барьер [16]. Многие гены (70%) связаны с другими аутоиммунными заболеваниями. Наиболее сильные генетические сигналы в пределах ЯК-специфических локусов связаны с областью человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в хромосоме 6. При проведении генетического картирования описано 16 аллельных ассоциаций HLA (в основном класс II), характерных для ЯК [17]. Одним из последних значимых открытий стало выявление нового и редкого варианта миссенс-мутации (присутствующего в 0,6% случаев) в гене аденилатциклазы-7 (ADCY7), которая увеличивает риск развития ЯК в 2 раза [18].

Дебют ЯК происходит чаще в возрасте 25–35 лет, у 20–25% больных ЯК возникают в возрасте 20 лет или моложе. ЯК редко встречается у детей младше 10 лет (распространенность в детском возрасте составляет 2:100 тыс.) [19].

Описание семейного случая ЯК

В статье мы представляем пример наследственного характера течения ЯК и особенности анамнеза, диагностики и клинической картины в семье Б. (мать, дочь и внук).

Пациентка И., 1959 года рождения. Считает себя больной с 1997 г. (с 38 лет), когда впервые обратила внимание на примеся слизи в кале. Амбулаторно проведено обследование: выявлены железодефицитная анемия (ЖДА) легкой степени тяжести, долихосигма, трансверзоптоз. Проведена ректороманоскопия (28 см) – слизистая оболочка на осмотренном участке розового цвета, эрозий и язв нет, геморроидальные узлы увеличены до 1-й степени. Назначено лечение про- и пребиотиками, препаратами железа, с положительным клиническим эффектом со слов пациентки. Через полгода появилась боль в голеностопных и лучезапястных суставах, отмечено повышение температуры тела до субфебрильных цифр. С целью купирования суставного синдрома принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) несколько раз в день с кратковременным положительным эффектом. При обследовании гемоглобин в динамике 94–105–97–88 г/л, СОЭ 46–40–37–43 мм/ч, С-реактивный белок ++++. Госпитализировали в отделение ревматологии, диагностировали болезнь Рейтера, проводили лечение антибактериальными препаратами и НПВП без эффекта: боль в суставах сохранялась. При детальном изучении амбулаторной карты пациентки мы выявили, что во время очередного обращения за медицинской помощью в 1998 г. по поводу суставного синдрома при осмотре выявлены болезненные при пальпации плотные подкожные узелки красного цвета на голенях, в диагнозе помимо реактивного артрита урогенитальной этиологии появляется упоминание об узловатой эритеме. Пациентка также осмотрена офтальмологом по поводу слезотечения и ло-

кальной гиперемии глазного яблока, диагностирован эписклерит правого глаза. Назначены местно глюкокортикостероиды и перорально НПВП с положительным эффектом. Боль в суставах сохранялась, но меньшей интенсивности, за медицинской помощью обращалась крайне редко, принимала НПВП несколько раз в неделю и курсами перорально препараты железа с кратковременным положительным эффектом.

В 2004 г. появились изжога, боль в подложечной области. Пациентка впервые обратилась к гастроэнтерологу, проведена эзофагогастродуоденоскопия: на правой боковой и задней стенках пищевода линейные эрозии от 3 мм до 2 см, недостаточность кардии, в антральном отделе желудка множественные эрозии, быстрый уреазный тест положительный. Учитывая длительный прием препаратов из группы НПВП и выявленные изменения при эндоскопическом исследовании с биопсией, диагностированы: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивная форма, неосложненное течение; хронический неатрофический гастрит с наличием эрозий в антральном отделе, ассоциированный с *Helicobacter pylori*; НПВП-гастропатия. Проводилась эрадикационная терапия по схеме 1-й линии с последующей пролонгацией ингибиторов протонной помпы с положительным клиническим, эндоскопическим эффектом (эрозии эпителизовались), достигнута эрадикация *Helicobacter pylori*.

В 2005 г. появились тенезмы с выделением крови и слизи до 8 раз в сутки, лабораторно – гипохромная анемия. Провели эндоскопическое исследование толстой кишки: слизистая оболочка сигмовидной и прямой кишки гиперемирована с очагами гиперплазии слизистой оболочки, множественными эрозивно-язвенными дефектами под фибрином, выраженная контактная кровоточивость. В сфинктере ani на 3, 7, 11 ч – внутренние и наружные геморроидальные узлы. Диагностирован ЯК (морфологическое заключение соответствовало его клинической и эндоскопической картине). Назначили лечение: сульфасалазин 4 г/сут на 8 нед с последующим снижением дозировки до поддерживающей (2 г/сут), препараты железа при динамическом контроле общего анализа крови, железа сывороточного, ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки. Пациентка выполняла рекомендации и чувствовала себя удовлетворительно. С того времени до настоящего момента регулярно обследуется в динамике, постоянно принимает аминокислоты.

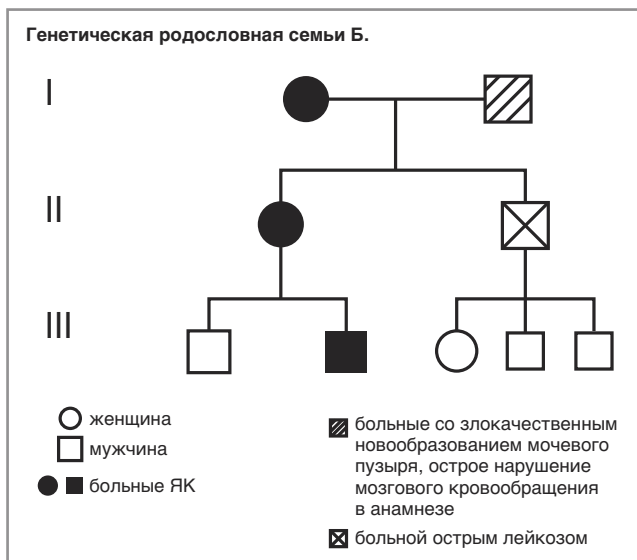
Контрольный осмотр гастроэнтеролога в июне 2020 г. Жалоб не предъявляет, стул 1 раз в сутки оформленной консистенции без патологических примесей, температура тела нормальная, масса тела стабильная. Особенности *anamnesis vitae*: родилась и живет в г. Омске. Образование средне-специальное, работала продавцом, в настоящее время на пенсии. Вредных привычек нет. Менопауза – с 50 лет, беременностей – 4, родов – 2 (сын и дочь), аборт – 2. У сына диагностирован острый лейкоз, у дочери – ЯК. Объективные данные при последнем обращении: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Питание избыточное. Индекс массы тела (ИМТ) – 34 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности, чистые. Со стороны органов дыхания и кровообращения – без существенных отклонений от нормы. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Лабораторные данные при последнем обращении: гемоглобин – 123 г/л, эритроциты – $3,98 \times 10^{12}/л$, МСН – 30,9 пг, МСНС – 34,0 г/дл, тромбоциты – $375 \times 10^9/л$, лейкоциты – $5,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 10 мм/ч, лейкоцитарная формула без особенностей. Обмен железа: ферритин – 92 мкг/л, железо – 12,8 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки – 52 мкмоль/л. Функциональные пробы печени в пределах референсных значений. Колоноскопия: осмотрена вся толстая кишка, гаустры без особенностей. В сигмовидной кишке 4 дивертикула овальной формы, входные отверстия в дивертикулы

до 4–6 мм без признаков дивертикулита. Гипертрофированы геморроидальные узлы. Клинический диагноз: ЯК, хроническое рецидивирующее течение, легкая степень тяжести, активность 0, левосторонняя форма, ремиссия; дивертикулы сигмовидной кишки без дивертикулита; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивная форма, рефлюкс-эзофагит 0, неосложненное течение; хронический гастрит, 2-я степень, стадия 0. *H. pylori*-негативный (эрадикация 2004 г); ожирение 1-й степени. Рекомендованы дальнейший прием сульфасалазина, динамическое наблюдение гастроэнтеролога.

Пациентка О., 1981 года рождения (дочь пациентки И.). Считает себя больной с 2011 г. (с 30 лет), когда на фоне лечения антибактериальными препаратами, назначенными в связи с самопроизвольным выкидышем, появились эпизоды жидкого стула с примесью крови и слизи до 4 раз в сутки, за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно медикаменты не принимала. В 2012 г. после перенесенного стресса частота жидкого стула увеличилась до 10 раз в сутки с примесью крови, появились тенезмы, повысилась температура тела до фебрильных цифр, снизилась масса тела на 10 кг за 4 мес. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение одного из стационаров г. Омска. При обследовании в общем анализе крови: гемоглобин – 103 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитоз – $19,2 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз – 641×10^9 /л, СОЭ – 38 мм/ч. В биохимическом анализе крови – повышение амилазы до 528 ммоль/л. Колоноскопия: осмотрена вся толстая кишка, в нисходящей кишке множество псевдополипов от 5–7 мм. В сигмовидной и нисходящей кишке слизистая оболочка с эрозивно-язвенными поражениями, покрыта фибрином и вязкой слизью. Гаустры сглажены. Морфологически – отечность, инфильтрация лимфоцитами подслизистого слоя и собственной пластинки стенки кишки, локальный эндоваскулит, сглаживание структуры крипт. Диагностированы ЯК, тяжелая атака, левостороннее поражение; ЖДА легкой степени тяжести. Проводили лечение глюкокортикостероидами парентерально и *per rectum* (кишечные капельницы гидрокортизона), сульфасалазин 4 г/сут, рифаксимин. На фоне лечения достигнуто улучшение общего самочувствия, по данным инструментального исследования толстой кишки – эндоскопическая ремиссия заболевания. В 2016 г. наступила беременность, в течение всего срока продолжала прием сульфасалазина 1,5 г/сут. Беременность протекала без осложнений, родила в срок доношенного ребенка, послеродовый период протекал благополучно. Следующее ухудшение самочувствия – в 2017 г., вновь назначены антибактериальные препараты по поводу повторного самопроизвольного выкидыша. По данным колоноскопии: стенка прямой и дистальной трети сигмовидной кишки умеренно отечная, слизистая оболочка гиперемирована с множеством мелких плоских эрозий с налетом фибрина в дне. Кровоточивость при эндоконтакте умеренная. В нижеампулярном отделе неправильной формы эпителиальное образование типа 0–Is 0,7 см в диаметре с рыхлой легко кровоточащей слизистой оболочкой. Заключение: ЯК с поражением прямой и сигмовидной кишки 2-й степени (умеренной) активности. Морфологическое описание биоптатов: нарушение структуры поверхностного эпителия, сопровождающееся скоплением под ним и в собственной пластинке нейтрофилов, плазматических клеток, макрофагов, расширение капилляров, явления стаза, имеются участки эрозирования поверхности, покрытые фибрином. Текущее обострение расценено как среднетяжелая атака ЯК с левосторонним поражением, лечение проводили в стационаре в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению язвенного колита» 2017 г. [20] с положительным клиническим и эндоскопическим эффектом. В настоящее время продолжает прием аминосалицилатов в поддерживающей дозировке, азатиоприна, чувствует себя

удовлетворительно, жалоб не предъявляет. Особенности *anamnesis vitae*: родилась и живет в г. Омске. Образование среднеспециальное, работала швеей, в настоящее время не работает в связи с инвалидностью младшего ребенка. Беременностей – 4, родов – 2, невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши) – 2. Наследственность: у матери ЯК, у отца рак мочевого пузыря, у родного брата острый лейкоз. Объективные данные: состояние удовлетворительное, тип конституции нормостенический. ИМТ 20,8 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности, чистые. Со стороны органов дыхания и кровообращения без существенных отклонений от нормы. Живот при пальпации мягкий безболезненный.

Пациент А., 2016 года рождения (внук пациентки И., сын пациентки О.). В грудном возрасте на фоне введения в рацион питания кефира отмечались эпизоды жидкого стула с примесью крови. С ноября 2017 г. (в возрасте 8 мес) – регулярные явления гемиколита от 5 до 10 мл крови. При обследовании амбулаторно выявлены трещина ануса и повышенные кальпротектина более 1800 мкг/г, снижение гемоглобина до 107 г/л, сывороточное железо – 2,61 мкмоль/л. Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение стационара г. Омска. Проведена колоноскопия – слизистая оболочка слепой, поперечно-ободочной и нисходящей кишки гиперемирована, отечная, рыхлая, на стенках наложения густой слизи и фибрина, выраженная контактная кровоточивость, сосудистый рисунок не прослеживается, тонус кишки усилен. Сигмовидная кишка: просвет сохранен, лимфоидная гиперплазия, тонус кишки усилен. Прямая кишка: просвет сохранен, слизистая оболочка гиперемирована, тонус кишки удовлетворительный. Заключение: фиброзно-катаральный колит. Гистологическое исследование: слизистая оболочка толстой кишки сохраненной структуры, крипты регулярные, расположены параллельно друг другу, строма резко отечная, умеренно инфильтрирована мононуклеарами (лимфоциты, плазмциты, гистиоциты) с примесью единичных нейтрофилов, имеются участки эрозирования поверхности, покрытые фибрином; в одном из биоптатов лимфоидный фолликул. Поставлен диагноз: ЯК, тотальная форма, острое течение. Назначены рифаксимин, месалазин в гранулах 500 мг/сут. Через полгода мальчик повторно поступает в стационар для контрольного обследования, эндоскопически эрозии сохранялись во всех отделах толстой кишки. Морфологическое исследование: во всех биоптатах слизистая оболочка толстой кишки с признаками активного воспаления в собственной пластинке, с мелкими участками полного эрозирования, некоторые кишечные крипты деформированы, с явлениями криптита, в отдельных формируются крипт-абсцессы, однако количество желез не уменьшено, бокаловидные клетки умеренно продуцируют слизь. Изменено лечение: месалазин 500 мг/сут, преднизолон 10 мг/сут, азатиоприн 1/4 таблетки (12,5 мг) 1 раз в день. Далее последовала госпитализация в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», при обследовании – ЖДА легкой степени тяжести, вторичный гиперпаратиреоз на фоне нарушенного кишечного всасывания. Учитывая ранний дебют аутоиммунного заболевания с целью исключения X-сцепленного иммунодефицита исследована кровь на экспрессию белков SAP и XIAPNK и T-лимфоцитами – в пределах нормы. Осмотр на момент госпитализации в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (январь 2019 г.): общее состояние средней тяжести, стабильное. Температура 36,8°C. Масса тела 11,1 кг. Положение активное. Рост стоя 85 см, ИМТ 15 кг/м². Развита гармонично. Кожный покров бледно-розовый, слизистые оболочки чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Дыхание пуэрильное. Частота дыхательных движений 25 уд/мин. Тоны сердца звучные ритмичные. Частота сердечных сокращений 110 уд/мин. Живот мягкий, доступен при пальпации во всех отделах,



не вздут, безболезненный. Клинический диагноз: ЯК, умеренная активность (PUSAI 15 баллов), непрерывно-рецидивирующее течение; вторичный гиперпаратиреоз; ЖДА легкой степени. При выписке и до настоящего времени мальчик получает ежедневно месалазин в гранулах 500 мг/сут и азаathiоприн по 1/4 таблетки (12,5 мг).

Дискуссия

О том, что у больных ЯК существует генетическая предрасположенность, нам известно со студенческой скамьи, однако в практической деятельности мы с этим сталкиваемся достаточно редко. Представленный пример наследственного характера течения ЯК (см. рисунок) указывает на весомый вклад генетической составляющей у этой семьи. Дебют ЯК у дочери (в 30 лет) и внука (в 8 мес) отмечался в более молодом возрасте по сравнению с пациенткой И. (начало заболевания в 38 лет), что подтверждает данные мировой статистики. Другим важным моментом является то, что с каждым поколением в этой семье течение ЯК становилось более тяжелым и потребовало включения в терапию глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов у ребенка для достижения ремиссии.

И наконец, обращает на себя внимание клиническая картина ЯК каждого из пациентов. Еще в начале XX в. выдающийся ученый и врач С.П. Боткин писал: «Есть одинаковые болезни, нет одинаковых больных».

У пациентки И. дебют заболевания с внекишечных проявлений в виде артропатии, узловатой эритемы и эписклерита и ЖДА. У больных ЯК кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или протекать субклинически достаточно часто. И анализ внекишечных симптомов, а тем более их совокупности, способствует своевременному установлению диагноза и назначению лечения при атипичном течении болезни. Поводом для обращения этой пациентки к гастроэнтерологу послужил длительный прием НПВП и появление НПВП-гастропатии. При анализе истории заболевания появляется вопрос: можно ли было диагностировать ЯК на раннем этапе? Поиск причины ЖДА мог помочь поставить диагноз раньше. Как известно, патология ЖКТ является одной из наиболее частых причин появления ЖДА [21]. А частота встречаемости анемии у больных ВЗК, по данным статистики, колеблется от 13 до 60% [22].

У пациентки О. были свои особенности течения ЯК. Известно, что основной пик заболеваемости ВЗК приходится на возраст фертильности. Первые признаки заболевания у нашей пациентки возникли в 30 лет после курса антибактериальной терапии по поводу самопроизвольного выкидыша, ухудшение в 31 год на фоне психологического стресса и атака в 36 лет после приема антибактериальных препара-

тов по поводу самопроизвольного выкидыша. Согласно данным одного из исследований, проведенных в нашей стране [23], пациентки с ЯК имели в анамнезе высокую частоту воспалительных заболеваний органов малого таза (77,6%), фоновых заболеваний шейки матки (43,9%), патологии эндометрия (33,6%), нарушений менструальной функции (57,9%), а также высокую частоту бесплодия (39,3%), невынашивания беременности (37,5%) и антенатальной гибели доношенного плода (8,4%). Анализ случаев показал, что у пациенток с ЯК невынашивание беременности в анамнезе встречалось в 5,7 раза чаще, чем у здоровых. Результаты исследования микрофлоры влагалища и толстой кишки позволяют предположить, что фактор нарушения фертильности у пациенток с ЯК – нарушение качественного и количественного состава микробиоты.

У самого младшего пациента особенностями клинической картины являются ранний дебют заболевания и его тяжелое течение. На практике диагностика ЯК у детей – сложная задача. Диагноз устанавливается на основании результата эндоскопического исследования с морфологическим исследованием биоптата, однако оно является, с одной стороны, инвазивным методом, с другой – требует тщательной подготовки пациента. Использование в диагностике ЯК у данного пациента такого неинвазивного метода диагностики ВЗК, как определение фекального кальпротектина, а также отягощенный наследственный анамнез позволили вовремя заподозрить ЯК у мальчика и провести эндоскопическое исследование толстой кишки.

И в заключение хочется отметить, что медицина не стоит на месте, и если в первой половине прошлого столетия использовались только методы, позволяющие проводить количественную оценку соотношения разных факторов риска в патогенезе ВЗК, то уже к концу XX в. генетические факторы характеризуются и исследуются с использованием современных методов генетического тестирования, а именно полногеномного поиска ассоциаций, полного геномного секвенирования и генетического картирования. Но, принимая во внимание полигенетическую патофизиологию ВЗК, в настоящее время не представляется возможным проводить генетическое картирование каждому пациенту. Оно имеет ограниченное применение и проводится, как правило, лишь в научно-исследовательских целях. В перспективе создание генетической панели поможет разрабатывать и внедрять персонализированные стратегии ведения, своевременно профилировать, диагностировать и лечить ВЗК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142 (1): 46–54.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17–30.
- Ramos G, Papadakis K. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clinic Proceedings* 2019; 94: 155–65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013
- Ungaro R, Mehandru S, Allen P et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756–70. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32126-2
- Maratka Z, Será J. Familial occurrence of ulcerative colitis. *Gastroenterologia* 1965; 103 (5): 321–5.
- Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and Ethnic Risk in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (1): 14–23. DOI: 10.20524/aog.2017.0208
- Chen GB, Lee SH, Brion MJ et al. Estimation and partitioning of (co) heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immuno-chip data. *Hum Mol Genet* 2014; 23 (17): 4710–20. DOI: 10.1093/hmg/ddu174
- Lee HS, Cleynen I. Molecular Profiling of Inflammatory Bowel Disease: Is It Ready for Use in Clinical Decision-Making? *Cells* 2019; 8 (6): 535. DOI: 10.3390/cells8060535

9. Jostins L, Ripke S, Weersma R et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–24. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
10. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47 (9): 979–86. DOI: 10.1038/ng.3359
11. Luo Y, de Lange KM, Jostins L et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet* 2017; 49 (2): 186–92. DOI: 10.1038/ng.3761
12. Huang H, Fang M, Jostins L et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature* 2017; 547 (7662): 173–8. DOI: 10.1038/nature22969
13. Макейкина М.А., Ливзан М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. *Практическая медицина*. 2012; 9 (65): 133–6. [Makeikina M.A., Livzan M.A. Genetic prognostic factors for the course of non-specific ulcerative colitis. *Prakticheskaja meditsina*. 2012; 9 (65): 133–6 (in Russian).]
14. Jostins L, Ripke S, Weersma RK et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491 (7422): 119–24. DOI: 10.1038/nature11582
15. Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6 (4): 314–20.
16. Cleynen I, Boucher G, Jostins L et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016; 387 (10014): 156–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1
17. Goyette P, Boucher G, Mallon D et al. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet* 2015; 47 (2): 172–9. DOI: 10.1038/ng.3176
18. Luo Y, de Lange KM, Jostins L et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet* 2017; 49 (2): 186–92. DOI: 10.1038/ng.3761
19. Никитин А.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А. и др. Сочетание язвенного колита с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 174 (5): 104–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-104-107 [Nikitin A.V., Havkin A.I., Skvortsova T.A. et al. Combination of ulcerative colitis with cirrhosis of the liver in the outcome of primary sclerosing cholangitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020; 174 (5): 104–7 (in Russian).]
20. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017; 2: 7–29. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-9-2-7-29 [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017; 2: 7–29. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-9-2-7-29 (in Russian).]
21. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М., 2014. [Rumyantsev A. G., Maschan A.A. Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia. Moscow, 2014 (in Russian).]
22. Tulewicz-Marti E., Moniuszko A., Rydzewska G. Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice. *Prz Gastroenterol* 2017; 12 (4): 239–43. DOI: 10.5114/pg.2017.72096
23. Муллагина А.З. Бактериальный вагиноз у женщин, страдающих неспецифическим язвенным колитом. *Вестник РУДН. Медицина. Акушерство и гинекология*: 213–9. [Mullagina. A.Z. Bacterial vaginosis in women suffering from non-specific ulcerative colitis. *Vestnik RUDN. Medicine series. Obstetrics and gynecology*: 213–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Бикбаева Галия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: galiya1976@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9252-9152

Лозинская Мария Юрьевна – клинический ординатор, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mary.lozinskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6811-4045

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Galiya R. Bicbavova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: galiya1976@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9252-9152

Maria U. Lozinskaya – Graduate Student, Omsk State Medical University. E-mail: mary.lozinskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6811-4045

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Синдром Лезера–Трела при раке ободочной кишки: собственное наблюдение

В.В. Балуцкий[✉], И.А. Виноградов

ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, Подольск, Россия
✉victor-baluckij@yandex.ru

Аннотация

Синдром Лезера–Трела, манифестирующий как эруптивный множественный себорейный кератоз, является редким, но диагностически ценным паранеопластическим синдромом. Представлено клиническое наблюдение синдрома Лезера–Трела у пациента с раком ободочной кишки. Мы считаем, что все пациенты с внезапным появлением и быстрым прогрессированием себорейных кератом должны подвергаться диагностическому скринингу на предмет скрытого онкологического заболевания.

Ключевые слова: синдром Лезера–Трела, рак ободочной кишки.

Для цитирования: Балуцкий В.В., Виноградов И.А. Синдром Лезера–Трела при раке ободочной кишки: собственное наблюдение. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 90–92. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200026

Clinical Case

Leser–Trélat sign in patients with colon cancer: clinical case

Viktor V. Balutsky[✉], Ilya A. Vinogradov

Federal 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia
✉victor-baluckij@yandex.ru

Abstract

Leser–Trélat sign that manifests as eruption of multiple seborrheic keratoses is a rare but valuable for diagnostics paraneoplastic syndrome. We present a clinical case of Leser–Trélat sign in a patient with colon cancer. Our opinion is that all patients with sudden onset and rapid progression of seborrheic keratoses should be included in diagnostic screening for undetected malignant process.

Key words: Leser–Trélat sign, colon cancer.

For citation: Balutsky V.V., Vinogradov I.A. Leser–Trélat sign in patients with colon cancer: clinical case. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 90–92. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200026

Паранеопластическими синдромами (синоним – неспецифические симптомы злокачественного роста) принято называть клинико-лабораторные проявления опухоли, обусловленные не ее локальным или метастатическим ростом, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ [1]. Считается, что на момент диагностики опухоли паранеоплазии могут присутствовать в 10–15% случаев [2], а иногда они проявляются даже раньше основного заболевания. Описано до 70 вариантов паранеопластических синдромов [3] – от сугубо лабораторных (например, гиперкальциемии) до имеющих яркую клиническую картину (как при синдроме Гаммела). В подавляющем большинстве (до 70%) паранеоплазии представлены кожными синдромами [3]. С практической точки зрения паранеопластические синдромы интересны тем, что в некоторых случаях помогают заподозрить онкопатологию на более ранней («доклинической») стадии, когда еще нет местных проявлений новообразования, и направить больного на соответствующее обследование.

К подобным синдромам, сигнализирующим о возможном наличии скрытой опухоли, относится синдром Лезера–Трела (Leser–Trélat syndrome, эруптивный себорейный кератоз). Это факультативный паранеопластический синдром, характеризующийся внезапным появлением на коже пациента себорейных кератом, с быстрым увеличением их количества и размера. В 70% наблюдений синдром Лезера–Трела сочетается с онкологическими заболеваниями: чаще всего – с аденокарциномой пищеварительного тракта (толстая кишка, желудок, поджелудочная железа, печень), реже – с раком предстательной железы, мочевого пузыря, почки, легкого, молочной железы, матки, яичника, злокачественными лимфомами [2, 4, 5]. Характерно «толчкообразное» появление кожных элементов в количестве от одного десятка до нескольких сотен, напоминающих «капли дождя». В некоторых случаях кератомы имеют «цветущий» вид, с гиперемией кожи по периферии элементов сыпи. Нередко

пациенты отмечают кожный зуд. Также возможен вариант периферического роста ранее имевшихся очагов себорейного кератоза [2]. Иногда высыпания появляются задолго (до нескольких лет) до манифестации «причинной» опухоли, а иногда возникают на фоне уже развитого онкопроцесса [2]. Патогенез их до конца не ясен. Обсуждается влияние различных опухолевых факторов роста и повышенной чувствительности к ним клеток кожи, с последующей гиперпролиферацией [4, 6]. При проведении специфического противоопухолевого лечения описаны случаи инволюции себорейного кератоза при синдроме Лезера–Трела [7].

Данный синдром носит имена немецкого хирурга Edmund Leser (1853–1916) и французского хирурга Ulyss Trélat (1828–1890), порознь описавших взаимосвязь множественных кожных высыпаний со злокачественными опухолями (в доступной литературе цитируется статья Лезера 1901 г. [8]). Позднее их имена были объединены в название синдрома, включающего онкопатологию и себорейный кератоз [9].

В англоязычной литературе принято различать синдром (syndrome) и симптом или признак (sign) Лезера–Трела. В первом случае понимается наличие характерных кожных проявлений в сочетании с верифицированной опухолью, во втором – с только предполагаемым онкопроцессом, который требует своего поиска [6].

Наконец, стоит отметить, что некоторые авторы, отрицая возможность существования данного синдрома, допускают и вероятность случайного сочетания кожного кератоза с онкопатологией [10–12].

Одним из самых частых злокачественных новообразований является рак толстой кишки. Так, в 2017 г. в России распространенность рака ободочной и прямой кишки составила 250 на 100 тыс. населения. По этому показателю он занял 3-е место после рака молочной железы и рака кожи. При этом задача ранней диагностики рака ободочной и прямой кишки в настоящее время не решена. В 1/2 всех впервые диагностированных случаев имелись распространенные формы рака (III–IV стадии), а у каждого 4-го больного на момент поста-

Пациент Ш. Множественные высыпания по типу кератом серо-коричневого цвета.



новки диагноза выявлены отдаленные метастазы. Смертность в течение 1 года с момента установления диагноза составила 24%. [13]. Принимая во внимание, что естественная история роста спорадической колоректальной аденокарциномы занимает от 10 до 20 лет [14], остается актуальной возможность улучшения диагностики данной патологии. Ниже приводится наше наблюдение пациента с синдромом Лезера-Трела и раком ободочной кишки, у которого диагноз мог быть установлен в более ранние сроки при условии правильной интерпретации кожного патологического процесса.

Пациент Ш., 1944 года рождения (на момент поступления 74 года), госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России 21.01.2019. За несколько месяцев до обращения начал отмечать нарастающую немотивированную слабость, утомляемость, одышку при умеренной физической нагрузке. При амбулаторном обследовании в клиническом анализе крови выявлено снижение уровня гемоглобина до 79 г/л, а при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) – признаки эрозивно-геморрагического гастрита, что и послужило причиной госпитализации в гастроэнтерологическое отделение.

Из сопутствующей патологии у пациента имелись гипертоническая болезнь II стадии и ишемическая болезнь сердца с нарушением ритма по типу пароксизмальной формы мерцательной аритмии. Постоянно принимает таблетки Кордарона (200 мг 2 раза в сутки), эналаприла (5 мг/сут), Кардиомагнила (150 мг/сут). Наследственность отягощена по онкопатологии – мать умерла от саркомы бедра.

При осмотре обращали на себя внимание множественные высыпания по типу кератом серо-коричневого цвета до 1,5–2,5 см в диаметре на коже лица, груди, спины, верхних конечностей, некоторые из них были покрыты плотными «асфальтовыми» корками (см. рисунок). Как выяснилось впоследствии при опросе, первые элементы сыпи появились около 8 лет назад, а 3 года назад их количество резко увеличилось, чему не придавал особого значения.

Помимо высыпаний отмечалась бледность кожи и видимых слизистых. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, несколько ослабленное в базальных отделах. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Левая граница относительной тупости сердца расположена по левой срединно-ключичной линии в пятом межреберье. Тоны сердца ритмичные, приглушены, выслушивается мягкий систолический (анемический) шум на верхушке сердца. Пульс ритмичный, частотой 78 в минуту. Артериальное давление 135/75 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белесоватым налетом. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край

печени не выступает из-под края правой реберной дуги, селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Отеков нет. Индекс массы тела 33,3 кг/м².

В клиническом анализе крови имели место проявления гипохромной анемии: гемоглобин 81 г/л, эритроциты $4,18 \times 10^{12}/л$, средний объем эритроцитов 70,1 fl, лейкоциты $10,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $379 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 44%, эозинофилы 2%, лимфоциты 46%, моноциты 7%, СОЭ 20 мм/ч. Общий анализ мочи и копрограмма без патологии (скрытая кровь в кале не обнаружена). В биохимическом анализе крови признаки сидеропении: железо сыворотки 3,1 мкмоль/л (норма 8–32), ферритин 0,9 мг/л (норма 20–250). При ФГДС, выполненной в день поступления, картина эрозивно-геморрагического гастрита: слизистая оболочка желудка гиперемирована, отечна, со множественными геморрагическими эрозиями по всем стенкам тела желудка. УЗИ органов брюшной полости без патологии.

Эрозивно-геморрагические изменения слизистой оболочки желудка с большой вероятностью могли быть проявлением НПВП-гастропатии, обусловленной длительным приемом Кардиомагнила. Связь железодефицитной анемии средней степени тяжести с выявленными изменениями в желудке представлялась не абсолютной, поэтому был продолжен поиск альтернативных источников кровопотери.

Выполнена фиброколоноскопия: колоноскоп введен в купол слепой кишки, в восходящем отделе ободочной кишки полиповидное образование с основанием до 6 мм, высотой до 15 мм, взята биопсия.

Больному назначены омепразол 20 мг 2 раза в сутки, Де-Нол 120 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки, Сорбифер Дурулес 320+60 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, Кардиомагнил отменен. При ФГДС-контроле через 10 сут эрозии в желудке эпителизировались. Уровень гемоглобина повысился до 94 г/л. Пациент выписан на 16-е сутки с рекомендацией плановой госпитализации в колопроктологическое отделение после получения результата биопсии.

Диагноз при выписке. Основное заболевание: новообразование восходящей ободочной кишки. Осложнение: гипохромная анемия средней степени тяжести. Сопутствующее заболевание: хронический гастродуоденит с эрозиями, обострение.

На этом этапе было высказано предположение о наличии у пациента синдрома Лезера-Трела, объединяющего кожные проявления и опухоль толстой кишки.

Больной поступил в колопроктологическое отделение через 1 мес, в марте 2019 г. В полученном гистологическом

заклучении описывался гиперпластический полип толстой кишки с дисплазией эпителия легкой степени. Планировалась фиброколоноскопия с петлевой электроэксцизией полипа, однако во время самого эндоскопического исследования было обнаружено более обширное опухолевое поражение восходящей ободочной кишки в виде участка полиповидно-измененной эрозированной (с очагами некроза) слизистой, при взятии биопсии отмечались хрящевидная плотность и повышенная кровоточивость. На основании гистологического исследования этих биоптатов диагностирована аденокарцинома восходящей ободочной кишки. Отдаленных метастазов при дополнительном обследовании не выявлено. Раково-эмбриональный антиген (РЭА) 2,5 нг/мл.

21.03.2019 выполнена операция – правосторонняя гемиколэктомия. На операции: в брюшной полости выпота нет. В печеночном изгибе ободочной кишки опухоль в виде песочных часов, размером 4×2,5 см, прорастающая в прядь большого сальника по противобрыжеечному краю. Выделены и пересечены подвздошно-ободочные, правые ободочные и правая ветвь средних ободочных сосудов, при этом подвздошно-ободочная вена лигирована у места образования воротной вены. Резецирована правая половина ободочной кишки с терминальным отделом подвздошной кишки. Сформирован илеотрансверзоанастомоз «бок-в-бок» на уровне середины поперечной ободочной кишки. На разрезе в печеночном изгибе ободочной кишки – эндофитная опухоль блюдцеобразной формы размером 4×2,5 см, занимающая больше 1/2 окружности и прорастающая всю стенку.

Гистологическое исследование операционного материала: умеренно-дифференцированная аденокарцинома с прорастанием всех слоев стенки кишки, в 2 из 13 параколических и промежуточных лимфоузлов метастатическое поражение.

Окончательный диагноз: рак печеночного изгиба ободочной кишки рТ4аN1bM0G2 – IIIb стадии. Послеоперационное течение гладкое. На 12-е сутки больной выписан на амбулаторное лечение. По решению окружной врачебной онкологической комиссии адьювантная полихимиотерапия не проводилась.

При контрольных обследованиях через 4 и 8 мес после операции жалоб не предъявляет, признаков рецидива рака нет. Гемоглобин 133 г/л. РЭА 2,8 нг/мл. При визуальном осмотре ожидавшегося редуцирования кожной симптоматики не отмечено. Сохраняются множественные кератомы на коже лица, туловища, верхних конечностей. При сравнении с фотографиями, сделанными до операции, изменений со стороны кожных покровов не обнаружено.

Заклучение

Таким образом, у пациента имелась клиническая картина синдрома Лезера–Трела, связанного с раком ободочной кишки. Причиной обращения за медицинской помощью явились проявления железодефицитной анемии. При обследовании выявлено новообразование восходящей ободочной кишки. Высказывалось предположение о синдроме Лезера–Трела, что не вполне согласовывалось с первоначальным ги-

стологическим заключением (гиперпластический полип). При дальнейшем обследовании диагностирован рак печеночного изгиба ободочной кишки III стадии. Проведено хирургическое лечение. При повторных контрольных обследованиях рецидива рака нет. Ретроспективно можно предположить, что при своевременном обращении пациента по поводу кожных изменений и при условии более широкой информированности врачей о паранеопластическом синдроме Лезера–Трела проведение онкопоиска и выявление опухоли было бы возможно на более ранней стадии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Хидченко С.В., Апанасович В.Г., Чиж К.А. Паранеопластические синдромы. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2018. [Khidchenko S.V., Apanasovich V.G., Chizh K.A. Paraneoplastic syndromes. Teaching aid. Minsk: BSMU, 2018 (in Russian).]
- Русак Ю.Э., Ефанова Е.Н., Павлова Е.В. и др. Синдром Лезера–Трела у больной меланомой. Клиническая дерматология и венерология. 2017; 4: 26–30. [Rusak Yu.E., Efanova E.N., Pavlova E.V. et al. Sindrom Lezera–Trela u bol'noi melanomoi. Klin. dermatologiya i venerologiya. 2017; 4: 26–30 (in Russian).]
- Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В. и др. Кератодермии как паранеопластический синдром. Рус. мед. журн. 2016; 10: 654–6. [Olisova O.Yu., Tepluk N.P., Grabovskaja O.V. et al. Keratodermii kak paraneoplasticheskiy sindrom. Rus. med. zhurn. 2016; 10: 654–6 (in Russian).]
- Chakradeo K, Narsinghpura K, Ekladios A. Sign of Leser–Trélat. BMJ Case Rep Published online 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-215316
- Wu GY, Selsky N, Grant-Kels JM. Atlas of dermatological manifestation of gastrointestinal disease. Springer 2013; p. 79–80.
- Ponti G, Luppi G, Losi L. Leser–Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers. J Hematol Oncol 2010; 3: 2. DOI: 10.1186/1756-8722-3-2
- Геворков А.Р., Дарьялова С.Л. Паранеопластические синдромы (обзор). Клиническая геронтология. 2009; 2: 34–49. [Gevorkov A.R., Darjalova S.L. Paraneoplasticheskie sindromy (obzor). Klin. gerontologiya. 2009; 2: 34–49 (in Russian).]
- Leser E. Ueber ein die Krebskrankheit beim Menschen häufig begleitendes, noch wenig gekanntes Symptom. Münchener Med Wochenschr 1901; 51: 2035–6.
- Salavastru CM, Constantin MM, Mateescu B, Tiplica GS. Syndrome of Leser–Trélat: a case presentation. Dermatol Venerol (Buc); 52: 89–91.
- Gupta SK, Mishra A, Arora AK. Sign of Leser–Trélat: An association with benign swellings. J Pakistan Assoc Dermatol 2014; 24 (1): 83–5.
- Husain Z, Ho JK, Hantash BM. Sign and pseudo-sign of Leser–Trélat: case reports and a review of the literature J Drugs Dermatol 2013; 12 (5): 79–87.
- Turan E, Yesilova Y, Yurt N, Koçarslan S. Leser–Trélat Sign: Does It Really Exist? Acta Dermatovenol Croat 2013; 21 (2): 128–30.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Ed. A.D.Caprina, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: Herzen MNIIOI, 2018 (in Russian).]
- Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: review of human and experimental animal studies. J Carcinog 2009; 8: 5. DOI: 10.4103/1477-3163.49014

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Балуцкий Виктор Викторович – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением ФГКУ «1586 ВКГ». E-mail: viktor-baluckij@yandex.ru

Виноградов Илья Анатольевич – канд. мед. наук, врач колопроктологического отделения ФГКУ «1586 ВКГ»

Viktor V. Balutsky – Cand. Sci. (Med.), Federal 1586 Military Clinical Hospital. E-mail: viktor-baluckij@yandex.ru

Ilya A. Vinogradov – Cand. Sci. (Med.), Federal 1586 Military Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Аномалии ротации и фиксации кишечника в сочетании с болезнью Крона и опухолями тонкой и толстой кишки. Клиническое наблюдение

С.Э. Дуброва[✉], А.А. Фомченко, Г.А. Сташук

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
✉dubrova.sofya@gmail.com

Аннотация

Аномалии ротации и фиксации кишечника являются одним из врожденных дефектов положения кишечника в брюшной полости вследствие неполного или неправильного его поворота, относятся к группе нарушений развития кишки, которые могут произойти на любом этапе формирования кишечной трубки. Аномалии положения толстой кишки часто сопровождаются функциональными расстройствами, развитием осложнений и возникновением воспалительных заболеваний и опухолевых процессов. Неспецифичность или отсутствие симптомов значительно затрудняет клиническую и инструментальную диагностику. Приведены клинические наблюдения, демонстрирующие сочетание аномалии ротации и фиксации кишечника с неспецифическим воспалительным и опухолевыми заболеваниями, первично выявленные методом компьютерной томографии с применением разных методик контрастирования просвета тонкой и толстой кишки. Рассмотрены вопросы клинических проявлений и основные лучевые признаки, характерные для болезни Крона, опухолевого поражения тонкой и толстой кишки.

Ключевые слова: аномалия развития кишечника, болезнь Крона, опухоли кишки, компьютерная томография.

Для цитирования: Дуброва С.Э., Фомченко А.А., Сташук Г.А. Аномалии ротации и фиксации кишечника в сочетании с болезнью Крона и опухолями тонкой и толстой кишки. Клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 93–98. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200177

Clinical Case

Anomalies of rotation and fixation of the intestine in combination with the Crohn's disease and tumors of the thin and thick bowel. Clinical observation

Sofya E. Dubrova[✉], Anton A. Fomchenko, Galina A. Stashuk

Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
✉dubrova.sofya@gmail.com

Abstract

Anomalies of the rotation and fixation of the intestine is one of the congenital defects of the position of the intestine in the abdominal cavity due to incomplete or improper rotation, it belongs to the group of intestinal development disorders, that can occur at any stage of intestinal tube formation. Anomalies of the position of the colon are often accompanied by functional disorders, could be the reason of complications and the occurrence of inflammatory diseases and tumor processes. Nonspecificity or lack of symptoms greatly complicate clinical and instrumental diagnosis. Clinical observations demonstrate the combination of abnormalities of rotation and fixation of the intestine with non-specific inflammatory and tumor diseases, primarily detected by computed tomography using various techniques for contrasting the lumen of the small and large intestine. The issues of clinical manifestations and the main radiological signs characteristic of Crohn's disease, tumor lesions of the small and large intestine are considered.

Key words: anomaly of intestine, Crohn's disease, intestinal tumors, computed tomography.

For citation: Dubrova S.E., Fomchenko A.A., Stashuk G.A. Anomalies of rotation and fixation of the intestine in combination with the Crohn's disease and tumors of the thin and thick bowel. Clinical observation. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 93–98. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200177

Введение

Аномалии ротации и фиксации кишечника являются врожденным дефектом положения кишечника в брюшной полости вследствие неполного или неправильного его поворота и относятся к группе нарушения развития кишки, которое может произойти на любом этапе формирования кишечной трубки в период эмбриогенеза [1]. Среди аномалий толстой кишки выделяют:

- 1) аномалии интрамуральной нервной системы;
- 2) врожденную ангиодисплазию толстой кишки;
- 3) врожденное удлинение толстой кишки;
- 4) врожденное нарушение положения и фиксации толстой кишки;
- 5) удвоение толстой кишки;
- 6) сочетание различных аномалий.

Аномалии положения толстой кишки у взрослых часто сопровождаются развитием таких осложнений, как инвагинация, заворот, узлообразование, выраженными функциональными расстройствами (боль, запоры, метеоризм), а также возникновением воспалительных заболеваний и опухолевых процессов на фоне аномалий [2].

Среди взрослых пациентов можно выделить два разных вида клинического течения мальротации. Первый вид – хроническое течение с постоянно рецидивирующими эпи-

зодами субкомпенсированной кишечной непроходимости (тошнота, рвота и резкие, сильные, колющие, непродолжительные боли в животе). Эти пациенты могут обследоваться у разных врачей и проходят множество исследований для постановки правильного диагноза. Второй вид – это острое клиническое событие с развитием obstructивных симптомов. В ряде ситуаций мальротация может быть неожиданной находкой при выполнении хирургической операции [3].

Неполная ротация может произойти на любой стадии эмбриогенеза и включать часть или весь кишечник. Он часто ассоциируется с дуоденальной или тонкокишечной атрезией, болезнью Гиршпрунга, гастроэзофагеальным рефлюксом, кишечными инвагинациями и аноректальными мальформациями.

Уровень заболеваемости при этой патологии составляет от 0,0001 до 0,19% при бессимптомном течении у взрослых, а среди детей младше 1 года – 3,9 на 10 тыс. человек [1]. Неспецифичность симптомов или их отсутствие значительно затрудняет диагностику.

Окончательное положение кишечный тракт, в процессе эмбриогенеза, занимает после поворота пупочной петли вокруг верхней брыжеечной артерии на 270°. Этот поворот происходит в направлении против часовой стрелки тремя последовательными вращениями на 90°.

Кишка имеет вид прямой трубки на 4-й неделе внутриутробного развития, а на 5-й неделе, когда развивается сосудистая ножка, кишечник делится на переднюю, среднюю и заднюю кишку. Из средней кишки образуются тонкая кишка и часть толстой кишки, вплоть до селезеночного изгиба. Кишечная ротация в основном включает среднюю кишку, и этот процесс можно разделить на 3 этапа:

- Этап I (5–10-я недели) – период выпячивания средней кишки.
- Этап II (11-я неделя) – возвращение средней кишки в брюшную полость.
- Этап III – фиксация кишки (заканчивается в ранние сроки после рождения).

Аномалии, происходящие на этапе I, включают омфалоптеле, вызванное неспособностью кишечника вернуться в брюшную полость плода. Аномалии на стадии II включают отсутствие вращения, мальротацию и обратное вращение, тогда как аномалии, которые происходят на III этапе, включают неприкрепленную двенадцатиперстную кишку (ДПК), мобильную слепую кишку и неполноценную брыжейку тонкого кишечника [1].

В силу ряда причин процесс ротации может остановиться на любом этапе, что приводит к развитию аномалии положения толстой кишки. Описано 3 варианта незавершенного поворота кишечника:

1. Отсутствие ротации.
2. Неполная ротация.
3. Мальротация (патологическая ротация).

Материалы и методы

Компьютерная томография (КТ) выполнялась на мультиспиральных компьютерных томографах Brilliance CT и ICT производства компании Philips Medical Systems до и после болюсного внутривенного введения контрастного вещества с последующим трехфазным постконтрастным протоколом сканирования. Применялись специальные методики контрастирования просвета кишки: в 1-м случае у пациента с болезнью Крона (БК) – заполнение кишки водой: поэтапно – тонкой кишки, ретроградно – толстой кишки; во 2-м случае, с опухолью толстой кишки – ретроградное введение газа в толстую кишку; в 3-м случае, с опухолью тонкой кишки – пероральное контрастирование кишечной трубки водорастворимым контрастным веществом.

Приводим клинические наблюдения, демонстрирующие сочетание аномалии ротации и фиксации кишечника с неспецифическим воспалительным и опухолевым заболеваниями.

Аномалии ротации и фиксации кишечника в сочетании с БК

БК – хроническое воспалительное заболевание кишечника, которое может поражать любые отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от полости рта до ануса, носящее зачастую тяжелый и непредсказуемый характер течения. Воспаление часто сохраняется в отсутствие желудочно-кишечных симптомов и может привести к прогрессирующим повреждениям кишечника с возникновением осложнений, таких как фистулы, абсцессы и стриктуры [4]. Страдают в основном лица молодого трудоспособного возраста.

Случаи, которые сочетают в себе незавершенную ротацию кишки и БК, у взрослых очень редки. Например, в 1954 г. был описан случай, при котором у пациента была обнаружена кишечная мальротация и в результате хирургического лечения пациенту резецировали «40 см дистальных отделов подвздошной кишки с признаками регионарного илеита». Одна из последних публикаций – случай, сочетающий БК и кишечную мальротацию, – вызвала большой интерес на Юго-восточном хирургическом конгрессе в 2011 г. [1].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент Ж., 22 года. Поступил в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» с

Рис. 1. Пациент Ж., 22 года. Рентгенологическое исследование тонкой кишки при помощи бариевой взвеси. Правые отделы толстой кишки смещены в медиальные отделы брюшной полости. Контрастированы терминальный отдел подвздошной кишки и зона илеоцекального перехода. Зона илеоцекального перехода ротирована.



жалобами на периодические боли в животе, умеренный метеоризм, неустойчивый стул, умеренную слабость, которые появились и стали беспокоить в течение последних 3 лет.

По данным предварительного исследования изменения положения петель тонкой и сегментов толстой кишки была заподозрена аномалия ротации и фиксации кишечника. При рентгенологическом исследовании тонкой кишки при помощи бариевой взвеси рентгенологическая картина не позволяла исключить ротацию кишечника (рис. 1). При колоноскопии картина соответствовала БК, илеоколиту, фазе трещин. Во время исследования был взят биопсийный материал.

При мультиспиральной КТ (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, кишки с пероральным и ретроградным контрастированием кишечной трубки водой до и после внутривенного болюсного введения контрастного препарата (Оптирей 350 – 100,0): определяется аномалия положения кишечника – петли тощей кишки располагаются в правой половине брюшной полости, а толстая кишка располагается в левой половине брюшной полости, соответственно, зона илеоцекального перехода – в левой подвздошной области, ротирована кзади. Тонкая кишка: в дистальных отделах подвздошной кишки определяются участки с утолщением стенки и сужением просвета кишки с интенсивным накоплением контрастного вещества слизистым слоем кишки, чередующиеся с участками расширения просвета кишки. Наибольшее утолщение стенки определяется на уровне терминального отдела подвздошной кишки, максимально до 8,5 мм, с интенсивным накоплением контрастного вещества слизистым слоем, признаками отека подслизистого слоя кишки, протяженностью изменений не менее 7 см, сужением просвета кишки (рис. 2, а). Толстая кишка: слепая и восходящая части ободочной кишки с утолщением стенки, максимально до 14 мм, интенсивным накоплением контрастного вещества слизистым слоем, признаками отека подслизистого слоя кишки, протяженностью отрезка не менее 10–11 см, сужением просвета кишки и

Рис. 2. Пациент Ж., 22 года. МСКТ кишки с пероральным и ретроградным контрастированием кишечной трубки водой до и после внутривенного болюсного контрастирования (артериальная фаза сканирования). Аномалия положения кишечника: петли тощей кишки располагаются в правой половине брюшной полости, толстая кишка располагается в левой половине брюшной полости. Утолщение стенки кишки с интенсивным накоплением контрастного вещества слизистым слоем (указано стрелкой): а – утолщение стенки подвздошной кишки; б – утолщение стенки восходящей части ободочной кишки.



распространением изменений на область илеоцекального перехода (рис. 2, б, 3).

Заключение: КТ-картина аномалии ротации и фиксации кишечника. БК с полисегментарным поражением толстой и тонкой кишки, фаза активного воспаления. Признаки формирующегося стеноза на уровне терминального отдела подвздошной, слепой и восходящей части ободочной кишки.

БК подтверждена данными биопсийного материала, полученного при колоноскопии.

Пациент по настоящее время находится под динамическим наблюдением, регулярно проходит курсы лечения по поводу рецидивирующего течения БК.

Обсуждение

БК – хроническое рецидивирующее заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным (прерывистым), гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Заболевание приобрело нозологическую очерченность и известность после работы В. Crohn и соавт., которые в 1932 г. детально описали клиническую картину 14 случаев терминального илеита. При БК могут поражаться любые участки ЖКТ: изолированное поражение тонкой кишки встречается в 25–30%, илеоколит – 40–50%, изолированное поражение толстой кишки – 15–25%. При поражении тонкой кишки в 90% изменения локализуются в терминальном отделе подвздошной кишки. Осложнения возникают у 1/2 пациентов на любом этапе заболевания и могут быть его доминирующими проявлениями. В группе осложнений наиболее часто приходится иметь дело со стриктурами, свищами и абсцессами.

Наибольшей диагностической точностью в выявлении изменений стенки тонкой и толстой кишки обладают методы КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5, 6].

Основными лучевыми признаками БК при активном воспалительном процессе являются: сужение просвета кишки, утолщение и «слоистость» кишечной стенки с гиперваскуляризацией слизистого слоя, низкими показателями плотности подслизистого и мышечного слоев стенки кишки, формированием симптома «мишени», гиперваскуляризация брыжеечного края кишки, визуализация множественных мезентериальных лимфатических узлов.

Пациентам с БК при наличии осложнений часто показано хирургическое лечение. В этом случае надо учитывать все

Рис. 3. Пациент Ж., 22 года. МСКТ кишки с пероральным и ретроградным контрастированием кишечной трубки водой до и после внутривенного болюсного введения контрастного препарата (артериальная фаза сканирования). Червеобразный отросток с утолщенной стенкой и интенсивным накоплением контрастного вещества (указано стрелкой).



особенности анатомического строения, положения и васкуляризации пораженных отделов кишечной трубки. Сочетание аномалий строения ЖКТ и неспецифических воспалительных заболеваний кишечника – очень редкая патология, и, по данным литературы, отсутствует корреляция между тем, как аномалия строения может влиять на распространенность и прогноз воспалительного процесса при БК [1]. Важной информацией для планирования хирургического лечения являются особенности расположения петель тонкой и сегментов толстой кишки, которые могут присутствовать у пациентов с БК в сочетании с аномалиями ротации и фиксации кишечника.

Аномалии ротации и фиксации кишечника в сочетании с опухолями тонкой и толстой кишки

Опухоли кишки являются одной из наиболее актуальных проблем в современной онкологии. Каждый год выявляется около 1,5 млн новых случаев данного заболевания, из которых около 600 тыс. заканчиваются летальным исходом. Риск развития опухолей толстой кишки у лиц молодого возраста достигает 5%. Сочетание эмбриональных нарушений закладки внутренних органов и опухолей толстой и тонкой кишки, по данным литературы, является редкой ситуацией и является интересной проблемой современной онкологии.

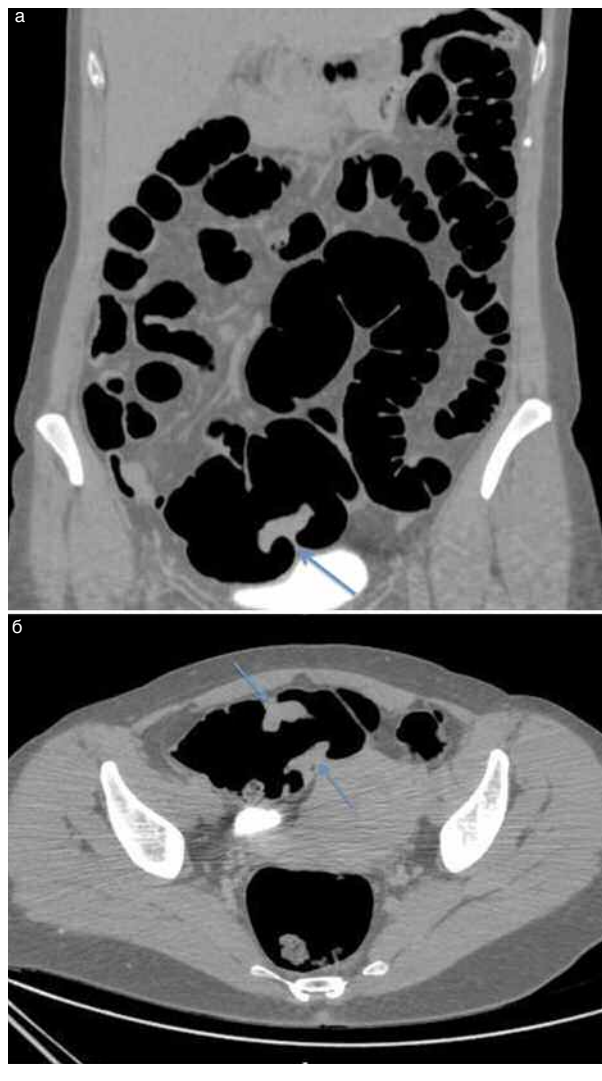
Приводим собственные клинические наблюдения.

1. Пациентка Т., 51 год. Обратилась к хирургу в Консультативно-диагностический центр ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» с жалобами на периодические боли в животе и запоры, которые стали беспокоить с начала 2019 г.

По данным предварительного исследования изменения положения петель тонкой и сегментов толстой кишки не отмечено. При колоноскопии картина соответствовала наличию экзофитно-эндофитного образования на уровне баугиниевой заслонки, занимающего 2/3 окружности и 1/2 просвета кишки. Во время исследования был взят биопсийный материал.

При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, кишки до и после внутривенного болюсного введения контрастного препарата (Оптимейр 350 – 100,0) с последующим ретроградным раздуванием кишечной трубки воздухом определялась аномалия положения кишечника: петли тощей кишки располагались в правой половине брюшной полости, толстая кишка располагалась в левой половине брюшной полости. Толстая кишка удлинена. Слепая кишка располагалась в малом тазу,

Рис. 4. Пациент Т., 51 год. МСКТ кишки после внутривенного болюсного контрастирования (отсроченная фаза сканирования). Утолщение стенки толстой кишки на границе слепой и проксимальных отделов восходящей части ободочной кишки (проекционно на уровне илеоцекального перехода).

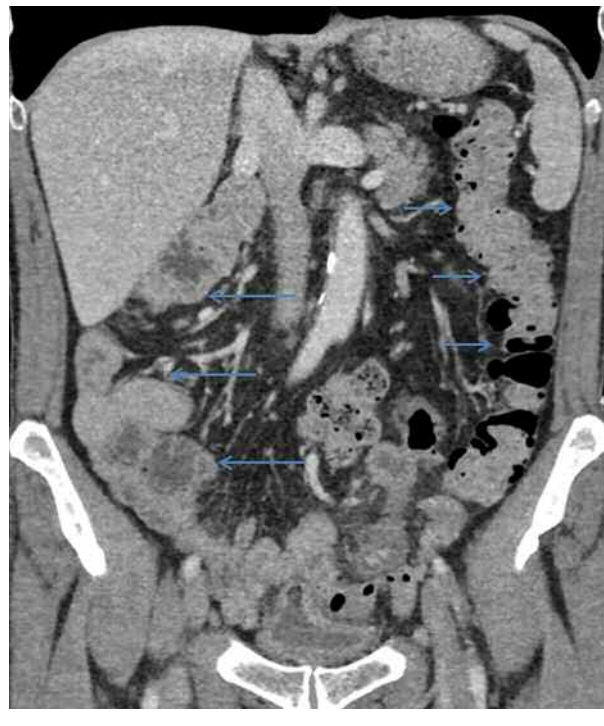


горизонтально. Зона илеоцекального перехода – в левой подвздошной области. При ретроградном введении в толстую кишку воздуха ретроградно заполнялись петли тонкой кишки. Антральный отдел желудка был смещен влево, ДПК располагалась кпереди от тела поджелудочной железы.

Определялось стойкое утолщение стенки толстой кишки на границе слепой и проксимальных отделов восходящей части ободочной кишки (проекционно на уровне илеоцекального перехода), максимально до 19 мм, на протяжении не менее 49 мм, в виде объемного экзофитного образования неправильной грибовидной формы с бугристыми внутренними очертаниями (рис. 4). Просвет кишки на уровне образования был неравномерно сужен. После внутривенного контрастного усиления отмечалось неравномерное трансмуральное накопление контрастного вещества утолщенной стенкой кишки. Наружные очертания стенки кишки на уровне утолщения неровные четкие, жировая клетчатка без признаков инфильтрации, окружающая клетчатка с признаками избыточной васкуляризации. Утолщенная стенка кишки локально интимно прилегал к стенке мочевого пузыря (вовлечение в процесс не исключалось). Увеличенных и неувеличенных регионарных лимфатических узлов не определялось.

Заключение: КТ-картина аномалии ротации и фиксации кишечника. Объемное образование (опухоль) слепой и вос-

Рис. 5. Пациент А., 54 года. МСКТ кишки после внутривенного болюсного контрастирования (венозная фаза сканирования). Отмечается аномальное расположение петель толстой и тонкой кишки: петли тонкой расположены преимущественно в правой половине брюшной полости (длинные синие стрелки), петли толстой – в левой (короткие синие стрелки).



ходящей части ободочной кишки без признаков распространения за стенку.

Было выполнено оперативное вмешательство в объеме правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией.

Гистологическое заключение: высокодифференцированная аденокарцинома слепой кишки. Опухоль инфильтрировала слизистую, подслизистую и 2/3 мышечной оболочки стенки кишки.

Пациентка по настоящее время находится под динамическим наблюдением.

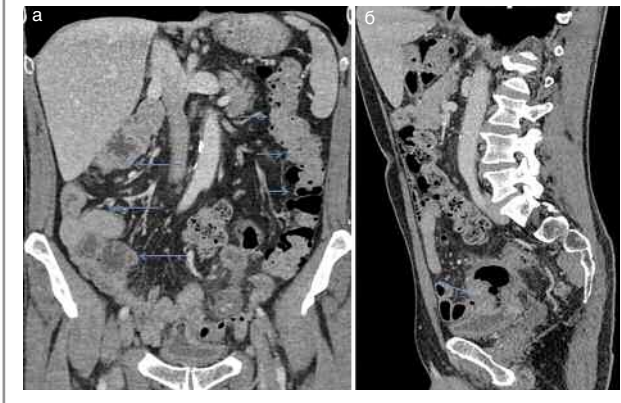
2. Пациент А., 54 года. Обратился к урологу в Консультативно-диагностический центр ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» с жалобами на примесь крови в моче.

По данным проведенной МРТ от 04.11.2019 выявлена опухоль мочевого пузыря с прорастанием всех слоев стенки с признаками локальной инвазии в стенку одной из петель тонкой кишки. Рекомендовано МСКТ.

При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено аномальное расположение петель толстой и тонкой кишки: петли тонкой расположены преимущественно в правой половине брюшной полости, петли толстой – в левой (рис. 5). Петли тонкой кишки расширены с наличием большого количества содержимого в них.

В полости малого таза визуализировался конгломерат петель подвздошной кишки. Стенка одной из петель подвздошной кишки утолщена (до 10 мм), просвет ее аневризматически расширен, внутренние контуры кишки неровные. Окружающая клетчатка уплотнена, с визуализацией крупных лимфатических узлов до 9 мм по короткой оси. При внутривенном введении контрастного препарата отмечается умеренное накопление контрастного вещества всеми стенками пораженного участка. Измененный участок спаен с верхней стенкой мочевого пузыря, с наличием экзофитного образования в просвете мочевого пузыря (рис. 6). Визуализировался свищевой ход размером до 7 мм, через который контрастный препарат поступал из петли кишки в

Рис. 6. Пациент А., 54 года. МСКТ кишки после внутривенного болюсного контрастирования: а – артериальная фаза сканирования; б – венозная фаза сканирования. В полости малого таза визуализируется конгломерат петель подвздошной кишки. Стенка одной из петель подвздошной кишки утолщена и спаена с верхней стенкой мочевого пузыря (синяя стрелка).



полость мочевого пузыря (рис. 7, а). В полости мочевого пузыря определялись катетер и газ (рис. 7, б).

Было выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции терминального отдела подвздошной кишки, илеоцекального угла, ректосигмоидного отдела толстой кишки, верхнезадней стенки мочевого пузыря, левого мочеточника. Ушивание задней стенки мочевого пузыря. Уретероцистоанастомоз psoas hitch слева. Формирование илеоасцендоанастомоза, ректосигмоанастомоза. Превентивная трансверзостомия.

Макроскопическое описание: два фрагмента эластичной желтоватой ткани размерами 0,4×0,4×0,2 см и 0,5×0,5×0,4 см.

Гистологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома кишечного типа.

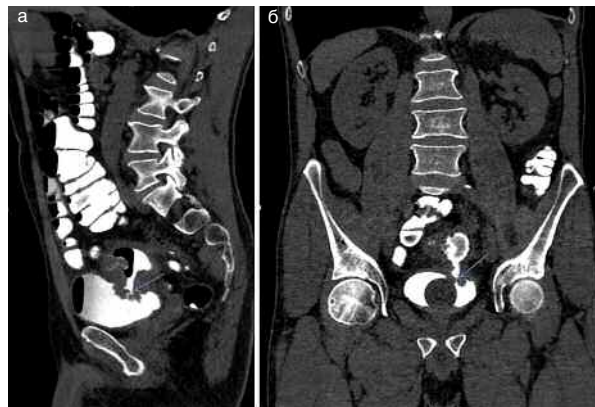
Иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли экспрессируют цитокератины широкого спектра (клон AE1/AE3), цитокератин 20, муцин 2-го типа и не экспрессируют цитокератин 7, p63 и CDX-2.

Пациент по настоящее время находится под динамическим наблюдением.

Обсуждение

Опухоли тонкой кишки имеют стертую клиническую картину и поэтому чаще выявляются на поздних стадиях заболевания. Несмотря на это, опухоли в этом отделе кишки развиваются крайне редко: на долю злокачественных новообразований приходится 1–2% среди заболеваний ЖКТ, 3–6% всех опухолей, поражающих органы пищеварения, и 0,1–0,3% среди всех онкологических заболеваний. Опухоли тонкой кишки в 75% случаев оказываются злокачественными. Наиболее часто встречается аденокарцинома и составляет около 50%, лимфома – около 25–30%, саркома – 15–25%, карциноид – 1–4%. Помимо опухолей, развивающихся первично в тонкой кишке, необходимо помнить о возможности метастазирования в этот орган. Вторичное поражение тонкой кишки встречается при меланоме, раке яичников, раке мочевого пузыря, раке молочной железы, раке легких. Опухоли мочеполовой системы и других органов ЖКТ могут прорастать в стенку тонкой кишки. По характеру роста различают экзофитные опухоли, приводящие к стенозу, а также эндофитные, не изменяющие просвет кишки. Достаточно часто опухоль диагностируется при развитии кишечной непроходимости, однако даже при наличии экзофитной опухоли больших размеров нарушение пассажа может длительно не возникать в силу большой растяжимости кишечной стенки. Кишечная непроходимость развивается в 13% случаев, обычно на поздних стадиях заболевания. Из клинических симптомов наиболее часто встречаются: боли в животе (67% случаев), кровотечение (41%), снижение

Рис. 7. Пациент А., 54 года. МСКТ кишки введения контрастного препарата per os. Измененный участок подвздошной кишки спаен с верхней стенкой мочевого пузыря с наличием свищевого хода, через который контрастный препарат поступает из петли кишки в полость мочевого пузыря (синяя стрелка). В полости мочевого пузыря визуализируются катетер и газ.



массы тела (38%), тошнота и рвота (33%). Боль является наиболее частым симптомом. Обычно она локализуется в области пупка и носит схваткообразный (чаще при опухолях тощей и подвздошной кишки) или «язвенноподобный» (более свойственный для опухоли ДПК) характер. Механическая желтуха развивается при опухолевом поражении, локализуемся в области фатерова соска. Клиническая картина карциноидной опухоли дополняется специфическими симптомами, обусловленными выделением ею серотонина: приступообразным покраснением лица и верхней половины тела, головной болью, тошнотой, рвотой, сердцебиениями, астматоидным состоянием, кишечной коликой и поносом. Перфорация тонкой кишки чаще всего обусловлена лимфомой. Инвагинация тонкой кишки часто оказывается проявлением доброкачественных опухолей, например, липомы. Дооперационная диагностика рака тонкой кишки считается весьма трудной и не превышает 15%. При диагностике опухолей тонкой кишки используются рентгенологические и эндоскопические методы.

Опухоли толстой кишки считаются частой патологией: индивидуальный риск развития данного заболевания достигает 5–6%. Пятилетняя выживаемость при опухолях толстой кишки составляет примерно 60–40% [7]. За последние 20 лет опухоли толстой кишки переместились в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с 6 на 3-е место. В России среди заболевших злокачественными новообразованиями мужчин опухоли толстой кишки составляют 8,7%, прочно занимая 3-е место после рака легкого (26,5%) и желудка (14,2%), среди женщин соответственно 11,1% вслед за раком молочной железы (18,3%) и кожи (13,7%). Более того, все чаще отмечается, что данная болезнь выходит на 2-е место после рака легких у мужчин и после рака молочной железы у женщин. Во многих странах по распространенности и смертности опухоли толстой кишки опережают рак желудка. Почти 70% больных с опухолями толстой кишки старше 65 лет, и это заболевание встречается редко у лиц моложе 40 лет [4], однако данный показатель крайне вариателен в зависимости от факторов риска [5].

Таким образом, наибольшей диагностической точностью в выявлении опухолей тонкой и толстой кишки и оценки протяженности поражения в сочетании с нарушением положения и фиксации кишечника обладает метод КТ.

В основе семиотики новообразований кишки при проведении КТ лежит характер патологического утолщения стенки, позволяющий выделить несколько типов поражения: 1) экзофитное образование в виде узла, растущего из стенки в просвет кишки;

- 2) многоузловое образование на широком основании, типа «цветной капусты»;
- 3) опухоль в виде циркулярного утолщения стенок с бугристыми контурами с грубой неравномерной деформацией просвета кишки;
- 4) опухоль в виде относительно симметричного циркулярного утолщения стенок, стенозирующая просвет (при сравнительно небольшой массе опухоли) [8].

Форма раковой опухоли обычно неправильная, контуры неровные, поверхность бугристая. Характерным для рака являются: преобладание поперечного размера над высотой, а именно степенью выбухания опухоли в просвет кишки, умеренный трансмуральный характер накопления контрастного вещества пораженной стенкой кишки после внутривенного контрастного усиления. Другими важными дифференциально-диагностическими признаками, свидетельствующими о злокачественном характере опухоли, являются втяжение и изъеденность основания опухоли, указывающие на инфильтративный рост и потерю эластичности прилежащей к экзофиту кишечной стенки, инвазия окружающей клетчатки [9].

КТ с применением мультипланарных реконструкций является наиболее информативным методом диагностики патологических изменений стенки кишки в сочетании с нарушением положения и фиксации кишечника и позволяет получить максимально необходимые данные для хирургического лечения.

Заключение

Аномалия ротации и фиксации кишечника часто бывает случайной находкой и при бессимптомном течении, как правило, не требует хирургического вмешательства. Это редкая патология среди взрослых пациентов, которая может оставаться нераспознанной или недооцененной при рентгенологическом исследовании и при колоноскопии, вводит в заблуждение как рентгенолога, так и клинициста. Представленные нами случаи наглядно демонстрируют основные признаки БК и опухолевого поражения кишки в со-

четании с аномалией развития кишечника, первично выявленной методом КТ, с применением разных методик контрастирования просвета тонкой и толстой кишки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study did not have sponsorship.

Литература/References

1. Radu Badea, Nadim Al Hajjar, Vasile Andreica et al. Appendicitis associated with intestinal malrotation: imaging diagnosis features. Case report. Med Ultrason 2012; 14 (2): 164
2. Fiorani C, Biancone L, Tema G et al. Laparoscopic Ileocolic Resection for Crohn's Disease Associated With Midgut Malrotation. J Soc Laparoendoscopic Surg 2014; 18 (3): e2014.11192
3. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease. J Crohn's Colitis 2013; 7: 653–69.
4. Puylaert CA, Tielbeek JA, Bipat S, Stoker J. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. Eur Radiol 2015; 25 (11): 3295–313. DOI: 10.1007/s00330-015-3737-9
5. Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. Brit Med Bull 2002; 64: 125.
6. Imyaninov EN. Clinical and molecular aspects of colorectal cancer: etiopathogenesis, prevention, individualization of treatment. Saint Petersburg, 2005.
7. Labianca R, Nordlinger B, Beretta G et al. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Working Group «Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». Ann Oncol 2013; 24 (Suppl. 6): vi64–vi72.
8. Китаев В.М., Китаев С.В. Компьютерная томография в гастроэнтерологии: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2019. [Kitaev V.M., Kitaev S.V. Komp'yuternaia tomografiia v gastroenterologii: rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd. M.: MEDpress-inform, 2019 (in Russian).]
9. Аномалии развития толстой кишки: рентгенологическая диагностика врожденных нарушений положения и фиксации кишечника. Радиология-практика. 2009; 6. [Anomalii razvitiia tolstoi kishki: rentgenologicheskaiia diagnostika vrozhdennykh narushenii polozheniia i fiksatsii kischechnika. Radiologiya-praktika. 2009; 6 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дуброва Софья Эриковна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ рентгенологического отд. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: dubrova.sofya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8809-1629

Фомченко Антон Александрович – мл. науч. сотр., врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ рентгенологического отд. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-4119-0870

Сташук Галина Александровна – д-р мед. наук, зав. вторым рентгенологическим отд-нием рентгенологического отд. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0003-1058-0611

Sofya E. Dubrova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: dubrova.sofya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8809-1629

Anton A. Fomchenko – Research Assistant, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-4119-0870

Galina A. Stashuk – D. Sci. (Med.), Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0003-1058-0611

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

OmniDoctor

www.omnidocor.ru

Портал для врачей, провизоров и фармацевтов



17 периодических изданий в электронном виде

Издаем научные журналы и газеты для врачей, провизоров и фармацевтов



Удобство получения информации

Печатные издания, электронная библиотека, видеоматериалы доступны на различных видах устройств



+5000 авторов

Лучшие отечественные и зарубежные специалисты, ведущие эксперты из различных областей медицины



Издаем журналы 1999 года

Специалисты в области здравоохранения доверяют нам с 1999 года!



Мероприятия

Проводим собственные вебинары с ведущими экспертами из различных областей медицины, а также предлагаем тематические конференции и выставки партнеров.



17 периодических изданий для врачей и провизоров



Медиатека

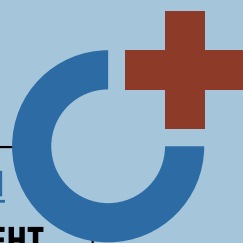
Полезные материалы для врачей, провизоров и фармацевтов. Записи вебинаров и подкастов.



127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: omnidocor.ru
E-mail: subscribe@omnidocor.ru

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ



АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины
151 академик и член-корреспондент РАН
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

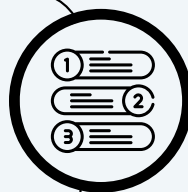
УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГИНЕКОЛОГИЯ
ПЕРВОСТОЛЬНИК

ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:
систематические обзоры и метаанализы
оригинальные статьи и клинические случаи
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций
международные и национальные рекомендации
схемы, алгоритмы, инфографика



ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:
печатные издания, электронная библиотека,
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА
ПЕДИАТРИЯ

CONSILIUM MEDICUM

